

TE 85/2534

**UNIVERSIDAD AUTONOMA
DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA**

**FRACTURAS EN EL
PACIENTE HEMOFILICO**

REG. FM. 13.349

TESIS DOCTORAL

MANUEL QUINTANA DIAZ

Reunido el Tribunal que suscribe en el día de la
fecha, acordó calificar la presente Tesis Doctoral
con la censura de Apto con laude

Madrid, 6 de abril de 1995

por unanimidad.

15025

en y

Pie, Centofantes

1702
1000



MANUEL QUINTANA DIAZ

**FRACTURAS EN EL
PACIENTE HEMOFILICO**

**Departamento de Medicina
Facultad de Medicina
Universidad Autónoma de Madrid
1995**

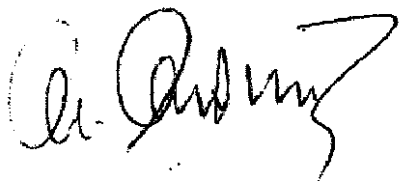
**MANUEL MAGALLON MARTINEZ, Doctor en Medicina,
Profesor Asociado de Medicina de la Facultad de Medicina
de la Universidad Autónoma de Madrid**

**EMERITO CARLOS RODRIGUEZ MERCHAN, Doctor en
Medicina**

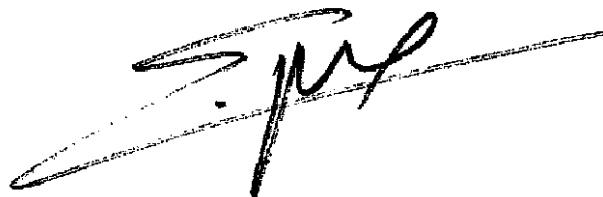
**CERTIFICAN que el Licenciado en Medicina Don Manuel
Quintana Diaz ha realizado bajo nuestra dirección el
trabajo " Fracturas en hemofilia"**

**Considerando satisfactorio el trabajo realizado, y apto
para su presentación como TESIS DOCTORAL en el
Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma
de Medicina de Madrid**

**Y para que conste a los efectos oportunos firmamos el
presente Certificado en Madrid a veinte de febrero de mil
novecientos noventa y cinco**



Fdo. Manuel Magallón Martínez



Fdo Emérito Carlos Rodríguez Merchán

"Hueso, tendón, cartilago
O nervio, que acaso fuere
Cortado, no crece más,
Ni a reunir se vuelve"

*Hipócrates, "Aforismos"
(28 Aforismo, Sección VII).*

"¿Podrías decirme, por favor, qué camino debo tomar
para salir de aquí?", preguntó Alicia.
"Eso depende en gran parte del sitio a donde quieres ir", dijo el Gato.

Lewis Carroll, "Alicia en el país de las maravillas".

AGRADECIMIENTOS

Al Profesor M. MAGALLON MARTINEZ, Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid y Jefe de Sección del Servicio de Hematología del Hospital La Paz de Madrid (Unidad de Hemofilia), por su valiosa ayuda en la elaboración de esta Tesis Doctoral.

Al Doctor E. C. RODRIGUEZ MERCHAN, Jefe de Sección del Servicio de Traumatología del Hospital La Paz de Madrid y consultor de los problemas ortopédicos y traumatológicos de la Unidad de Hemofilia, por su estímulo constante y su dedicación, sin los cuales no habría sido posible la realización de esta Tesis Doctoral.

Dejar patente mi admiración y respeto por el Dr. M. QUINTANA MOLINA, mi padre y mi amigo, al que debo mi vocación por la Medicina, por su apoyo afectivo, técnico y económico sin el cual esta tesis no habría podido finalizarse; así como *por la paciencia demostrada en los años "difíciles"*.

Al resto de los componentes de la plantilla de la Unidad de Hemofilia del Hospital La Paz de Madrid, por su quehacer cotidiano en el tratamiento de los pacientes hemofílicos.

A la Asociación Española de Hemofilia, personalizada en D. Dacío Villace por su colaboración y ayuda.

A la Dra. Huerta por su incondicional apoyo y por la cantidad de horas dedicadas a este trabajo.

Al Dr. Llopis, tutor y amigo de la FREMAP, por su confianza personal y profesional.

Al Dr. Cuezva, compañero y amigo del INSALUD, por su facilidad para dedicar parte de su tiempo libre a la realización de las fotografías de este trabajo.

A todas aquellas personas que de alguna forma han influido en mi vida profesional ayudándome con sus consejos o con su ejemplo, desde mis comienzos en el mundo de la traumatología con los Dres Guillén, Concejero, Madrigal y Tatay, hasta mi actual trayectoria en la especialidad de los cuidados intensivos con los Dres Morán, Ulla, Carretero, Campos y el Servicio de Medicina Intensiva del Hospital General de Soria.

A mis amigos Charli y Josechu, a mi familia, Marce, Eva y Luisa, y a mis amigos/compañeros de trabajo Alfonso, Nancy, Mónica y Katy, la paciencia demostrada ante mis cambios de humor conforme esta tesis se iba gestando.

INDICE

I.	JUSTIFICACION	1
II.	INTRODUCCION	8
	II.1. GENERALIDADES SOBRE LA HEMOFILIA.....	8
	II.1.1. Definición, 8	
	II.1.2. Funciones de los Factores VIII y IX, 12	
	II.1.3. Composición del Factor VIII, 12	
	II.1.4. Composición del Factor IX, 14	
	II.1.5. Genética de la Hemofilia, 14	
	II.1.6. Incidencia de la Hemofilia, 15	
	II.1.7. Diagnostico de la Hemofilia, 17	
	II.1.8. Grados de Hemofilia y manifestaciones clínicas, 19	
	II.2 TRATAMIENTO DE LA HEMOFILIA.....	26
	II.2.1 Tratamiento específico, 27	
	II.2.2 Modalidades de administración de los concentrados,29	
	II.2.2.1 Tratamiento a demanda, 29	
	II.2.2.2 Tratamiento continuado, 33	
	II.2.3 Lugar de administración del tratamiento, 34	
	II.2.3.1 Centro de Hemofilia,34	
	II.2.3.2 Autotratamiento controlado, 36	

II.2.4 Complicaciones del tratamiento, 37	
II.2.4.1 Inhibidores, 38	
II.2.4.2 Transmisión por virus infecciosos, 40	
II. 3 AFECTACION DEL APARATO LOCOMOTOR EN HEMOFILIA.....	46
II.3.1 Cuadros agudos, 46	
II.3.1.1 Hemartrosis agudas, 46	
II.3.1.2 Hematomas musculares, 49	
II.3.1.3 Hemorragias superficiales, 53	
II.3.1.4 Lesiones neurológicas, 54	
II.3.2 Cuadros crónicos, 56	
II.3.4.1 Artropatía crónica, 56	
II.3.4.2 Bloqueo rotuliano, 70	
II.3.4.3 Pseudotumor hemofílico, 71	
II.3.4.4 Miopatía hemofílica, 73	
II.4 FRACTURAS.....	77
II.4.1 Frecuencia, 77	
II.4.2 Mecanismo de producción, 78	
II.4.3 Localización, 80	
II.4.4 Clínica, 81	
II.4.5 Tratamiento, 82	
II.4.5.1 Concepto, 82	
II.4.5.2 Principios generales, 85	
II.4.5.3 Tratamiento médico, 86	
II.4.5.4 Tratamiento ortopédico, 91	
II.4.5.5 Tratamiento rehabilitador, 97	

II.4.5.6 Evolución, 98

II.4.5.7 Complicaciones, 99

III. OBJETIVOS	101
IV. MATERIAL Y METODO.....	104
IV.1 Población en estudio	105
IV.2 Factores en estudio.....	107
IV.3 Fuentes de informacion	109
IV.4 Duración del estudio	110
IV.5 Análisis de los datos.....	111
IV.5.1 Procesamiento de los datos, 111	
IV.5.1.1 Variables referidas a la situación hematológica e inmunológica, 111	
IV.5.1.2 Variables referidas a la situación musculoesquelética previa, 114	
IV.5.1.3 Variables relativas a la fractura, 121	
IV.5.1.4 Variables relativas al tratamiento, 129	
IV.5.1.5 Resultados del tratamiento integrado, 133	
IV.5.2 Análisis estadístico, 138	
V. RESULTADOS	139
VI. DISCUSION.....	183

VII. CONCLUSIONES	192
--------------------------------	-----

VIII. BIBLIOGRAFIA	195
---------------------------------	-----

I

JUSTIFICACION

Existen en todo el mundo unos 400.000 hemofílicos, con una frecuencia prácticamente igual en todos los países (4-10 por 100.000 personas). En nuestro país hay censados 2.679 pacientes hemofílicos, según datos de la Asociación Española de Hemofilia. España forma parte de la Federación Mundial de Hemofilia, organismo encargado de aglutinar a nivel mundial los esfuerzos de la mayoría de las asociaciones nacionales.

Algunos centros hospitalarios han adquirido, en los últimos 20 años, cierta relevancia en cuanto a su especial dedicación en el tratamiento de estos enfermos; ello se viene realizando de una forma multidisciplinaria, constituyéndose las denominadas unidades de hemofilia^{1,2}.

En España destacan especialmente once, localizadas en diferentes ciudades. La Unidad de La Paz de Madrid, en la que se ha realizado este trabajo, atiende a unos 800 hemofílicos, las de Sevilla y Barcelona, 300 cada una; la de Valencia a unos 200 pacientes, mientras que las de Málaga y Oviedo controlan a unos 150 cada una; les sigue Murcia, con unos 100 y, finalmente, Santa Cruz de Tenerife, La Coruña, San Sebastián y Zaragoza, con 50 hemofílicos acogidos a cada una de las mencionadas unidades. El nivel de calidad de la Unidad de Hemofilia de La Paz ha sido reconocido en el contexto internacional³.

Si bien la importancia de la hemofilia no radica en planteamientos económicos, hay que tener en cuenta que este factor es de considerable importancia por el tipo de tratamiento que exige la enfermedad. Considérese que cada unidad de factor tiene un precio aproximado de 40-60 pesetas y que, por ejemplo, en la Unidad de Hemofilia de La Paz de Madrid, en condiciones no extremas, se consumen entre 2.000.000 y 2.500.000 al mes. Así pues, en un año, en una de las unidades de hemofilia del país se gastan entre 25 y 30 millones de unidades de factor.

Uno de los lugares anatómicos más frecuentemente afectados por las hemorragias en la hemofilia es el aparato locomotor. Casi todas las personas afectas de hemofilia sufren algún episodio de hemartrosis a lo largo de su vida, y las tres cuartas partes de los hemofílicos presentan problemas musculoesqueléticos residuales⁴.

Hemos de tener en cuenta, que bajo el punto de vista articular, la existencia de una artropatía crea una situación de desequilibrio biomecánico provocando mayores solicitudes de los brazos de palanca óseos, con lo que mínimas fuerzas de torsión, pueden provocar alteraciones en las soluciones de continuidad óseas, esto es, fracturas^{5,6}.

Tampoco debe olvidarse que el paciente hemofílico, es *per se*, un individuo con restricción de movimientos, lo que ocasiona alteraciones de la estructura ósea en el sentido de osteoporosis, que

puede condicionar la aparición de fracturas^{5,6}, para algunos autores, patológicas⁷.

La mayor parte de los estudios sobre afectación del aparato locomotor en el hemofílico se ocupan de cuadros agudos, tales como, hemartrosis y hematomas musculares, por ser los más frecuentes, o bien cuadros crónicos como la artropatía hemofílica por las lesiones invalidantes que puede llegar a producir. En cambio, son muy poco frecuentes, los estudios que versan sobre otro tipo de lesión como las fracturas que se pueden producir, bien como consecuencia de la afectación musculoesquelética, o bien, sin relación con ella⁸.

Se pueden distinguir en el hemofílico tres grupos de fracturas⁸:

- producidas por un traumatismo grave.
- resultado de un traumatismo de entidad difícilmente valorable, en cuyo caso, la hemofilia asume el significado de factor predisponente en cuanto que, por la artropatía, se favorece de un lado la osteoporosis y por tanto la posibilidad de una mayor fragilidad ósea.
- las que se producen en zonas esqueléticas con profundas alteraciones de la estructura ósea, tales como, hemorragia subperióstica o intraósea (pseudotumor hemofílico) o con grave osteoporosis en donde la acción traumática es tan leve que

puede pasar incluso inadvertida para el propio paciente.

Las fracturas producidas por traumatismos graves y en zonas no afectadas previamente serían equiparables a las producidas en la población general. El resto podrían encuadrarse dentro del término fractura "*patológica*", localizadas en zonas óseas afectadas, y que parecen ser las más frecuentes en los hemofílicos⁸. Para algunos autores este término, sin embargo, sólo debería utilizarse en el caso en que exista grave afectación ósea, y si existe traumatismo causante, este es casi o totalmente imperceptible para el sujeto. Todas las demás fracturas serían consecuencia de un traumatismo de mayor o menor intensidad, como en el resto de la población, y en algunos casos con un factor predisponente dependiendo de la afectación musculoesquelética⁹. Todas estas consideraciones siguen siendo un tema en controversia para los diferentes autores.

El manejo de la fractura en el paciente hemofílico es prácticamente similar al de la población general teniendo en cuenta la necesidad de realizar una cobertura hemostática adecuada. Sin embargo no existen estudios que integren los resultados de ambos tratamientos, sustitutivo y ortopédico, ni investigaciones a cerca de la influencia de la patología de estos pacientes en la evolución y posibles complicaciones de sus fracturas.

Basados en los comentarios anteriores, y destacando una serie de hechos relacionados con el aparato locomotor en los pacientes con hemofilia; y que podemos sintetizar de la siguiente forma:

- Frecuencia de las hemorragias en el aparato locomotor, y secundariamente artropatías evolutivas, con daño en las estructuras duras y blandas de la articulación.
- Osteoporosis y restricción de movilidad, incluso anquilosis, en las articulaciones afectas.
- Posibilidad de producción con mayor frecuencia de fracturas patológicas, dadas las alteraciones ya dichas.
- Evolución y terapéutica mediatizada por el problema hemorrágico,

nos ha parecido interesante un estudio exhaustivo de las fracturas en pacientes con hemofilia, marcándonos como **hipótesis de trabajo**:

- la influencia de los trastornos del aparato locomotor sobre la producción de fracturas
- la frecuencia real de fracturas patológicas
- si el planteamiento terapéutico de las fracturas debe ser conservador o quirúrgico
- la influencia e importancia de la correcta terapéutica sustitutiva antihemofílica en la evolución de la fractura.

Para tal fin, se ha llevado a cabo un estudio de los pacientes censados en la Unidad de Coagulopatías Congénitas del

Hospital La Paz de Madrid, desde el punto de vista clínico y radiológico, entre los años 1975 y 1993, permitiéndonos extraer datos acerca de las características comentadas con anterioridad de las fracturas producidas en esta población.

II

INTRODUCCION

II.1. GENERALIDADES SOBRE LA HEMOFILIA

II.1.1. DEFINICION

Es una enfermedad congénita que incluye dos defectos de la coagulación: deficiencias de factores VIII, y IX de la coagulación, que son heredados con un patrón ligado al sexo (cromosoma X).

Desde los albores de la civilización, por los libros religiosos del Monoteísmo naciente (textos del TALMUD, siglo II d.C.), conocemos de la existencia de una enfermedad hemorrágica, hereditaria y congénita que es padecida sólo por los varones. En 1803 OTTO¹⁰, estableció con criterios científicos las peculiaridades clínicas y el rango de entidad nosológica de la enfermedad, que es denominada como hemofilia por HOPFF en 1828¹¹. En 1911 ADDIS¹² sentenció el origen plasmático del defecto coagulativo de los hemofílicos, al comprobar que el plasma normal era capaz de acortar el retardo de la coagulación sanguínea que estos pacientes padecen. En 1937 los americanos PATEK y TAYLOR¹³ aislaron y designaron como globulina antihemofílica -después factor VIII- a la fracción plasmática de la que son deficitarios estos pacientes.

En un principio, debido a la semejanza clínica y de los resultados generales de laboratorio, idénticos en todos los hemofílicos,

así como por el hecho de tener la misma transmisión hereditaria, se supuso que el déficit causante sería debido a un solo factor. En 1947 PAVLOWSKY¹⁴, observó que podía acortarse el tiempo de coagulación de plasma hemofílico al mezclarlo con plasma con tiempo de coagulación alargado de otro hemofílico. Esto indujo la sospecha de que serían más de uno los factores involucrados en la hemofilia y, en efecto, pocos años después BIGGS¹⁵ y AGGELER¹⁶ diagnosticaron pacientes con déficit de un nuevo factor -el factor IX (FIX)-. Un año después ROSENTHAL¹⁷ descubriría el factor XI (FXI).

Así pues, llamamos hemofilia al padecimiento hemorrágico debido a un déficit de FVIII (la Hemofilia A o Clásica) o a un déficit de FIX (la Hemofilia B o Enfermedad de Christmas). Son trastornos transmitidos genéticamente, caracterizados por la incapacidad de producir factores de la coagulación funcionalmente normales. La pérdida de tales factores conduce al sangrado ante incluso imperceptibles microtraumatismos, especialmente en aquellos pacientes con enfermedad severa. Las hemorragias, que fundamentalmente son en los espacios articulares, conducen a marcadas alteraciones de la función articular, que a la larga provocan una significativa morbilidad¹⁸.

De entre los múltiples trastornos congénitos de la coagulación, las Hemofilias A y B y el Síndrome de Von Willebrand siempre han sido los más frecuentes, estando entre el 49% en la

Hemofilia A y el 11% en la B¹⁹. El Síndrome de Von Willebrand ocupa una frecuencia intermedia (23%) estando el resto de los problemas congénitos de la coagulación a una frecuencia muy alejada de las anteriores¹⁹.

La frecuencia pormenorizada de estos trastornos ha sido resumida en la Tabla 1.

Tabla 1. Frecuencia de los trastornos congénitos de la coagulación.

Trastorno	Nº Pacientes	%
Hemofilia A	225	49
Von Willebrand	106	23
Hemofilia B	49	11
Deficiencia F.XII	25	5
Trombastenia Glanzmann	18	4
Deficiencia F.XIII	7	1,5
Deficiencia F.X	6	1
Deficiencia F.XI	5	
Disfibrinogenemia	5	1
Deficiencia F.VII	4	1
Hipo/Afibrinogenemia	3	0,7
Deficiencia F.Fletcher	1	0,2

Fuente bibliográfica: ESCUELA MEDICA
DE HANNOVER, 1.964-1.984.BARTHELIS Y cols¹⁹. 1.986.

II.1.2. FUNCIONES DE LOS FACTORES VIII Y IX

Ambos factores son glucoproteínas que intervienen en el sistema intrínseco de la coagulación. Está demostrado que el FIX una vez activado (IXa) actúa sobre el FX activándole (Xa), y que el FVIII funciona como regulador de esta reacción, acelerando su velocidad hasta 500 veces, siendo también necesario para ello la presencia de calcio y fosfolípidos.

II.1.3. COMPOSICION DEL FACTOR VIII

Mediante distintos métodos de purificación se ha podido concluir en que el FVIII es una proteína de alto peso molecular, que contiene entre 5 y 10% de carbohidratos. El FVIII:C forma un complejo circulante con otra molécula: factor Von Willebrand, ambas con independiente regulación, constitución y lugar de formación, pero que circulan unidas, siendo necesaria la presencia del factor Von Willebrand (FvWAg) para la función y estabilización del FVIII:C.

Según ello, podríamos reconocer varias subunidades o actividades en la molécula de FVIII:

- FVIII:C representa la actividad coagulante. Su producción está controlada por el cromosoma X. El FVIII:CAg, representaría el soporte proteico del FVIII:C.

- FVWAg: Molécula de gran tamaño que corresponde a la proteína factor Von Willebrand. Su producción está controlada por un autosoma.
- Factor cofactor ristocetina (FVWRCO): Actividad del factor Von Willebrand, relacionado con la agregación plaquetaria.

A continuación, en la Tabla 2, se resume como se encuentran estas subunidades del FVIII en la Hemofilia A y en el Síndrome de Von Willebrand, así como el tiempo de hemorragia¹⁹.

Tabla 2. Subunidades de FVIII y tiempo de hemorragia en Hemofilia A y Von Willebrand.

TRASTORNO	F.VIII:C	F.VWAg	F.VWRCO	T.Hemorrag
HEMOFILIA A	pat	nor	nor	nor
VON WILLEBRAND:				
VARIANTE I	pat-nor	pat-nor	pat-nor	pat-nor
VARIANTE II	pat	"nor"	pat	pat
VARIANTE III	pat	pat	pat	pat

Hemorrag.= Tiempo de Hemorragia. Patol.= Patológico. Norm.= Normal.

Fuente bibliográfica: BARTHELS Y COLS. 1986¹⁹.

Las concentraciones plasmáticas bajas de FVIII:Ag y FVIII:cof producen una disfunción de la adhesividad de las plaquetas y por tanto prolongan el tiempo de hemorragia. En la Hemofilia A la actividad de la coagulación esta reducida, mientras que FVW:Ag y

FVIII:cof son normales. En el Síndrome de Von Willebrand, el complejo FVIII está afectado de varias formas. En los casos homocigóticos todas las subunidades están bajas, en los heterocigóticos, varía ampliamente¹⁹.

II.1.4. COMPOSICION DEL FACTOR IX

Es una glucoproteína de pequeño tamaño (p.m. 70.000) dependiente de la vitamina K, que se produce en los hepatocitos y está regulada por genes localizados en el cromosoma X. Existe también una fracción coagulante (IX:C) y una porción antigénica (IX:RAG) como en el caso de la Hemofilia A.

Así pues, en la Hemofilia B, uno de los factores dependientes de la vitamina K, el FIX está reducido¹⁹.

II.1.5. GENETICA DE LA HEMOFILIA

La herencia de la hemofilia es un ejemplo clásico de enfermedad ligada al sexo (cromosoma X). Este modelo de herencia se caracteriza fundamentalmente por²⁰:

1. Se presenta solamente en varones, de forma que estos la pueden transmitir a sus hijos (hemofílicos) y a sus hijas (portadoras). Las mujeres generalmente no padecen la enfermedad.
2. No ocurre nunca la transmisión de varón a varón (padre a hijo), pero todas las hijas de hemofílicos son portadoras del defecto.

3. Los varones no afectados no transmiten la enfermedad ni el estado de portador.
4. En un 40% de pacientes no se encuentran antecedentes hemofílicos²¹; esto se debe a que el gen puede quedar oculto durante varias generaciones por transmitirse únicamente entre hombres, y reaparecer con el nacimiento de un varón afecto.

Hoy día se acepta que hay un gen para el FVIII/IX en el cromosoma X, y un gen para el factor Von Willebrand en un autosoma.

II.1.6. INCIDENCIA DE LA HEMOFILIA

Se acepta en general que la incidencia de la enfermedad es del orden de 4 a 10 por cien mil habitantes^{22,25}. En la Tabla 3 se refleja la incidencia de la enfermedad en varios países.



Tabla 3. Incidencia de la hemofilia en varios países

PAIS	HEMOPILICOS x1000.000	HEMOP A/B	%CASOS SEVEROS	CITA BIBLIG
USA	10			NHLI (24)
Inglaterra	9,1	85/15	43 (b)	RIZZA Y SPOONER (25)
Suiza	7			KOLLER (26)
Suecia	7	81/19	30 (e)	LARSSON (27)
Finlandia	6,9 (c)			IKKALA y cols. (28)
Australia	6,7 (d)			RICKARD (29)
Holanda	6,6	84/16	49 (e)	VELTKAMP y cols. (30)
Canadá (Alberta)	6,6	84/16	53 (e)	MANT (30)
Noruega	6,5	78/22	40 (e)	HEGER y cols. (32)
Austria	6,4 (f)			LECHNER y cols. (33)
Dinamarca	6,4	80/20	50	BRANDT (34)
Escocia (Edimburgo)	6			MASURE (35)
Bélgica	5,8 (d,g.)			EYSTER y cols. (36)

(continúa en página siguiente)

Tabla 3. Incidencia de la hemofilia en varios países (Continuación).

PAIS	HEMOFILICOS x1000.000	HEMOF A/B	%CASOS SEVEROS	FTE BIBLIG
USA (Pennsylvania)	5,4	85/15	30 (e, h)	ALLAIN (37)
Francia	5,3 (d)	80/20	71	HEWITT Y MILNER (38)
Canadá (Ontario)	4,9			MANDALAKI (39)
Grecia	4,6	87/13	77	BRACKMANN Y cols. (40)
Alemania Occ	4,6			FUKUI (41)
Japón	3,6	84/16	56 (e)	MANNUCCI Y RUGGERI (42)
Italia	3,5			MARTIN VILLAR
España	3,3	87/13		y cols. (43)

(b) Nivel de factor <2% de lo normal. (c) Información del artículo solo referida a Hemofilia A. La cifra dada es estimativa, partiendo de la base de que la proporción de Hemofilia A es del 80% y que la proporción de casos severos es del 40%. (d) Cantidad estimada. (e) Nivel de factor <1% de lo normal. (f) Información del artículo sólo se refiere a Hemofílicos con nivel de factor <3%. (g) La información del artículo se refiere a Hemofilia A. (h) Eran casos moderados. Fuente bibliográfica: LARSSON Y NILSSON, 1985²⁵.

II.1.7. DIAGNOSTICO DE LA HEMOFILIA

El diagnóstico de la Hemofilia es clínico-biológico. No hay un simple "test" de laboratorio que nos permita hacer un diagnóstico exacto. Este debe hacerse⁴⁴ a través de un panel de pruebas, de forma que del resultado de todas ellas puede llegarse a la confirmación del

defecto hemostático. Las pruebas de hemostasia primaria (tiempo de hemorragia y recuento de plaquetas) serán normales, así como la formación extrínseca de tromboplastina (tiempo de protombina) y la fibronólisis⁴⁵.

En el 90% de las coagulopatías el tiempo parcial de tromboplastina activada (PTT) está prolongado (a veces alteraciones de tan sólo pocos segundos fuera del rango normal). Por otra parte, el tiempo de protómbina es solo normal en el 50% de todos los casos. Esta prueba es más valiosa para descubrir trastornos adquiridos de la coagulación. Las trombopatías serán descubiertas con el recuento de plaquetas y realizando el tiempo de hemorragia¹⁹.

En la hemofilia estarán alteradas las pruebas de formación intrínseca de tromboplastina (tiempo de cefalina, consumo de protombina, generación de tromboplastina)⁴⁴.

El diagnóstico definitivo se basa en la dosificación de la actividad coagulante de factor carente, FVIII si es una Hemofilia A o del FIX si es una Hemofilia B; el método más utilizado es el Coagulativo en una tiempo⁴⁵. Esta clasificación debe realizarse ya que el tratamiento de ambas entidades es diferente. El grado de la deficiencia clasifica la gravedad (severos, moderados y leves) y, por consiguiente establece el pronóstico.

Los estudios inmunológicos son importantes para la clasificación de las variantes y para el diagnóstico diferencial, especialmente de casos de Hepatitis A leve con variantes de la enfermedad de Von Willebrand⁴⁴. En la Hepatitis A el antígeno del factor VW es normal. Un 30% de los pacientes con Hepatitis B cursa con antígeno (IXAg) en exceso, considerándose variantes moleculares. En uno de estos defectos, la Hepatitis B moderada, existe alargamiento del tiempo de protrombina (TP) cuando se utiliza la tromboplastina bovina⁴⁵.

El escrutinio de inhibidores (anticuerpos producidos contra el factor carente) debe ser realizado en el momento del diagnóstico, periódicamente, y en especial antes de realizar procedimientos invasivos. El método más utilizado para su estudio es el desarrollado por KASPER y cols, expresado en Unidades Bethesda⁴⁵.

II.1.8. GRADOS DE HEMOFILIA Y MANIFESTACIONES CLINICAS

Las hemofilias se presentan clínicamente con distinta intensidad, de forma que la localización de las hemartrosis y el porcentaje de factor circulante que posea un paciente concreto estarán relacionados con la gravedad de su evolución clínica y por tanto de su enfermedad⁴⁶.

Las deficiencias del factor VIII (Hemofilia A) y IX (Hemofilia B) son clínicamente idénticas, de forma que la gravedad de la enfermedad está relacionada con el nivel de factor circulante¹⁸.

Según el porcentaje del factor circulante, las hemofilias se subdividen en varios grados, teniendo en cuenta que el porcentaje de actividad de coagulación de los factores VIII y IX considerados normales es del 50% al 150%⁴⁷.

En la tabla 4 se muestran los diferentes grados de hemofilia junto con sus principales manifestaciones clínicas.

Tabla 4. Diagnostico de laboratorio y manifestaciones clínicas de la hemofilia.

Actividad de coagulación de f.VIII y IX. (% de lo normal).	
50 - 150	NORMAL (no tendencia sangrante)
25 a < 50	SUBHEMOFILIA LEVE (excesivo sangrado pero sólo con traumatismos importantes amigdalectomía, extracción dental o cirugía).
5 a < 25	HEMOFILIA LEVE (severa hemorragia con trauma pequeño).
1 a < 5	HEMOFILIA MODERADA (excesivo sangrado con lesiones pequeñas, hemartrosis espontánea y hemorragias musculares).
< 1	HEMOFILIA SEVERA (frecuentes sangrados espontáneos en articulaciones y músculos, hematuria, excesivo sangrado con lesión trivial, hemorragia intracraneal con trauma ligero).

Fuente bibliográfica: GOBEL, 1986 (47)

Es importante resaltar como los grados de hemofilia moderados y severos son los que afectan de una manera importante y peligrosa a los pacientes, tanto por el riesgo vital como por la morbilidad esquelética que producen^{48,49}.

Con respecto a las manifestaciones clínicas de la enfermedad, debe destacarse que, ni las petequias, ni las equimosis, ni las hemorragias con membranas intactas, son típicas de la hemofilia. Por el contrario, son frecuentes los hematomas subcutáneos tras el menor traumatismo y sobre todo los hematomas intramusculares y las hemorragias en las articulaciones (hemartrosis), peligrosas ambas por las secuelas que pueden producir⁵⁰⁻⁵².

No todas las manifestaciones clínicas son explicables por el fallo hemostático inherente. Son posibles otros factores, fisiológicos o no, que de una u otra forma pueden influenciar la hemostasia (alteraciones de la pared muscular, alteraciones plaquetarias, etc.). En los individuos normales estos factores secundarios carecen de importancia, ya que existe un margen de seguridad amplio, pero en aquellos sujetos que padecen una hemostasia defectuosa, con pequeño o nulo margen de seguridad, la intervención de uno de estos factores pueden determinar que ocurra una hemorragia excesiva o desastrosa.

Las primeras manifestaciones de la enfermedad suelen aparecer a los 6-9 meses de vida, o más tarde, cuando los pacientes empiezan a gatear o andar. Todas las hemofilias severas debutan clínicamente antes de los dos años de edad⁵³.

Los hematomas pueden ser potencialmente peligrosos en determinadas localizaciones, como con todos aquellos tejidos laxos, en los que no se puede detener la hemorragia y esta se hace

desmesuradamente copiosa y afecta la formación de órganos importantes (suelo de la boca, lengua, mediastino ...) o aquellos en tejidos muy compartimentados, en los que se puede provocar problemas de compresión de músculos, nervios o vasos sanguíneos que pueden llevar a isquemia, parálisis, contractura o invalidez permanente (músculo psoas iliaco, cara anterior del antebrazo, pantorrilla, etc.). Por último, el enquistamiento de los hematomas y el crecimiento de estos por hemorragias recurrentes provocan la aparición de los pseudotumores hemofílicos, cuya apariencia radiológica, cuando afectan estructuras óseas, recuerdan tumores del tipo de sarcomas.

Hemorragias graves son las que ocurren en el sistema nervioso central, tras traumatismos mínimos, y que son en su localización encefálica la causa de muerte más habitual en hemofilia. Son también hemorragias graves, aunque poco frecuentes, las gastrointestinales. Las hemorragias más frecuentes son las de origen renal, aunque no graves necesariamente, y su fisiopatología es poco conocida (¿vascular?, ¿inmune?).

Las hemorragias externas, procedentes de heridas, extracciones dentarias, amigdalectomía, etc. son el signo que la gente relaciona más con la hemofilia; hemorragias que por pequeñas lesiones pueden sangrar hasta la muerte del individuo. Estos hechos, posibles antes de la transfusión sanguínea, hoy no deben suceder. No todos los rasguños o heridas de los hemofílicos sangran; sangran con más

frecuencia las heridas de mucosas o las grandes heridas en la piel. Es clásico el período silente desde la producción de la herida hasta que comienza la hemorragia, y la constante reaparición de éste a pesar de la medidas locales (compresión, sutura, etc.).

Pero sin lugar a dudas la hemorragia típica de la hemofilia, y en definitiva la más estrechamente relacionada con la aparición de la artropatía crónica hemofílica, objeto de múltiples estudios, es la hemartrosis.

En la Tabla 5 se resume la frecuencia y distribución de las hemorragias en el aparato locomotor sobre 7.357 hemartrosis hasta 1977, publicadas por MARTIN VILLAR⁴⁸ y 12.224 presentadas por HOFMANN⁴⁹.

Tabla 5. Distribucion de hemorragias en el aparato locomotor.(%)

INTRA-ARTICULAR (79,09%)*		INTRA MUSCULAR (13,01%)*	
Rodilla	34,9#-22,75*	Muslo	3,81*
Codo	25,7#-19,61*	Pantorrilla	2,51*
Tobillo	21,4#-21,76*	Antebrazo	2,40*
Hombro	8,8#- 4,49*	Brazo	2,36*
Mano	2,6#- 2,72*	Iliaco	1,20*
Dedos	4# - 0,81*	Muscul.mano	0,73*
Muñeca	2,8#	Muscul. pulgar	0,56*
Cadera	1,67*		
Dedo gordo pie	1,78*		

Fuentes bibliográficas: MARTIN VILLAR⁴⁵ # y HOFMANN⁴⁶ *

En la hemofilia severa, las hemorragias dañinas se repiten a la edad de mayor necesidad de actividad y crecimiento, entre los 12 y 16 años, cuando los sistemas muscular y esquelético se están desarrollando, por lo que un tratamiento inadecuado hará que el paciente esté seriamente incapacitado para el resto de su vida⁴⁷.

La forma severa de la enfermedad afecta al 50% de los hemofílicos⁵⁴ y es ampliamente conocido que, pacientes concretos con hemofilia severa, pueden tener un curso moderado de las enfermedad, mientras que por el contrario, pacientes con hemofilia moderada pueden tener un curso severo⁵⁵.

II.2. TRATAMIENTO DE LA HEMOFILIA

La terapia teóricamente más efectiva de la hemofilia es sustitutiva, supliendo la proteína plasmática carente (factor de coagulación) con la administración de dicha proteína obtenida desde diversas fuentes, de la forma más pura y concentrada posible.

Los productos derivados del plasma que pueden ser utilizados en la hemofilia son el plasma, el crioprecipitado (sólo para la hemofilia A) y el concentrado liofilizado⁵⁶. De manera esquemática, presentamos en la tabla 6 las ventajas e inconvenientes de los productos antihemofílicos^{57,58}.

Tabla 6. Ventajas e inconvenientes de los productos antihemofílicos.

	PLASMA	CRIOPRECIPITA	CONCENTRADO
Concentración	Baja	Intermedia	Alta
Pureza	Alta	Muy escasa	Alta
Rendimiento respecto al factor inicial	Alta	Alta	Alto
Facilidad de utilización	Baja	Bajo	Alto
Tª conservación	- 60°	- 60°	- 60°
Uso en cirugía	No	Si	Si
Uso en inhibidores	No	No	Si
Uso en Autotratamiento	No	No	Si
Peligro de infección	Escaso	Bajo	Nulo

Fuente bibliográfica: Abilgaard 1975⁵⁶

II.2.1. TRATAMIENTO ESPECIFICO

El tratamiento de un trastorno de la coagulación consiste principalmente en la sustitución del factor de la coagulación deficiente. Los objetivos terapéuticos son: una suficiente hemostasia y una cicatrización normal de las heridas, pues los fibroblastos necesitan de una red normal y estable de fibrina para su crecimiento óptimo, que pueda persistir más de diez días¹⁹.

Es de destacar que una simple infusión puede no ser suficiente, pues el factor de coagulación pasado un tiempo caerá de nuevo a su nivel de coagulación con respecto a su nivel patológico. El mantenimiento de un nivel de coagulación suficiente con respecto a la vida media individual del factor de coagulación es esencial en el tratamiento^{47,59}.

La vida media del factor VIII inyectado es de 12 horas y la del factor IX de 24 horas, ambas aproximadamente⁵⁹. A la media hora hay una brusca caída y después es gradual hasta las 12 horas⁶⁰.

Para calcular las dosis de factor VIII requerido para conseguir una producción inmediata del coágulo capaz de parar la hemorragia, quitar el dolor, mantener o restaurar la función articular y

prevenir el daño crónico, han sido sugeridas varias fórmulas⁴⁷.

El siguiente cálculo es del Centro de Hemofilia de Oxford, siendo la constante K obtenida y adaptada de su propia experiencia⁷²

$$\text{INCREMENTO (\%)} \times \frac{\text{PESO (Kgs)}}{K} = \text{DOSIS (UNIDADES)}$$

siendo 1 unidad igual a la actividad de coagulación de 1ml. de plasma humano fresco:

K=1 Si se utiliza crioprecipitados

K=2 Si se usa plasma congelado o liofilizado

K=3 Si se utiliza plasma humano fresco o concentrado purificado.

Para BIGGS el plasma tiene una unidad de F.VIII por centímetro cúbico, el crioprecipitado tiene de 3 a 6 unidades y el concentrado de 20 a 30, por lo que para calcular la dosis a utilizar terapéuticamente utiliza las siguientes fórmulas⁵⁹:

F.VIII a inyectar = Peso del enfermo x Nivel que se desea acumular x 0,5

F.IX a inyectar = Peso del enfermo x Nivel que se desea alcanzar x 1

II.2.2. MODALIDADES DE ADMINISTRACION DE LOS CONCENTRADOS

La administración de estos productos en hemofilia sigue dos patrones fundamentales: el tratamiento a demanda y el tratamiento continuado.

II.2.2.1. TRATAMIENTO A DEMANDA

También conocido como tratamiento episódico, consiste en la inyección precoz de concentrados, tan pronto como el paciente sepa que la hemorragia ha comenzado, preferiblemente en la primera o segunda hora después del comienzo de la sensación subjetiva de malestar⁵⁵.

Cuando la hemartrosis es menos severa y el tratamiento es iniciado en las dos o tres primeras horas del comienzo, normalmente una sola dosis de F.VIII será suficiente^{62,67}.

El Tabla 7 señala los niveles en sangre de FVIII requeridos para controlar la hemorragia en situaciones clínicas comunes, según datos de GÖBEL⁴⁷.

Tabla 7. Niveles en sangre de factor VIII para controlar la hemorragia en situaciones clínicas comunes.

Tipo de Hemorragia	Nivel de factor trás sustitución (% de normal)	Duración de sustitución (días)	Número de inyecciones diarias
Cutánea o subcutánea	5-10	1	1
Hemartrosis, pequeños hematomas musculares	10-20	1-4	2
Hemartrosis postraumática. Extracción dental.	20-40	1-7	2
Hemorragia muscular profunda			
Gran cirugía. Hemorragia intracraneal, 40-80		7-10	3
Accidentes serios			

Fuente bibliográfica: GÖBEL, 1966 (47)

A continuación, en la Tabla 8, se resumen las dosis de concentrados recomendadas por BARTHELS y cols¹⁹.

Tabla 8. Dosis de concentrados recomendadas.

Episodio Hemorrágico	Dosis Inicial	Dosis sucesivas
Hematomas		
Hemorragia Articular pequeña	10-15 (a,b)	1 inyección en 50% todos los episodios
Hemorragia rodilla		
Hemorragia articular grande	25 (b) -40	1 al día en 70% de todos los episodios 2 veces al día durante 2-3 días
Hemorragia peligrosa (cerebral, lengua, gastrointestinal, muñeca, psoas, pantorrilla)	40-50	2-3 veces al día, probablemente más de 5 días.
Grandes operaciones	60-80	Individualizada
Pequeñas operaciones	30-40	Individualizada

(a) Unidades / Kg. de peso. (b) Datos del grupo de estudio de Alemania del Noroeste para el tratamiento de la Hemofilia.

La pauta seguida en el centro de trabajo donde se ha realizado este estudio, depende de la severidad de la hemorragia, la cual viene determinada por su intensidad y/o localización⁶⁵.

Tabla 9. Pauta de dosificación del factor, de la Unidad de Hemofilia del Hospital "La Paz".

		Primera Inyección	Repetición
INTENSIDAD	LEVES	15 U/Kg	No
SEVERIDAD	MODERADAS	25 U/Kg	2-3 veces
LOCALIZACION	SEVERAS	40-50 U/kg	Hasta la curación

Fuente bibliográfica: MACALLON, 1985 (63).

Esta pauta es similar a la de otros autores^{56,59,64}, pero también está generalizada la opinión de que una dosis baja inyectada muy precozmente soluciona la mayoría de los problemas^{65,66}.

ALLAIN⁶⁷ demostró que con 25 U/Kg. se obtenían un 95% de éxitos y AROSNTAM⁶⁸ que las articulaciones asiento de artropatía necesitan dosis más elevadas de concentrados que las sanas.

En casos de hemofilia leve, la aplicación del análogo de vasopresina DDAVP, 1-Desamino-8-D-Arginina vasodesmopresina, está indicado con el fin de minimizar los riesgos de la transfusión de productos de la sangre.

A dosis de 0,5 microgramos por Kg. de peso puede estimular la actividad residual de coagulación el doble o el triple, y lograr una suficiente hemostasia en casos adecuados⁶⁹.

Como hemos señalado previamente, en casos de hemofilia A puede ser utilizado el crioprecipitado, aunque suele ser tratada con concentrados de FVIII; el síndrome de von Willebrand con crioprecipitado y la hemofilia B con complejo protrombínico concentrado que contiene FIX¹⁹.

Desde la publicación de POOL⁵⁸, el crioprecipitado (que puede ser obtenido de un solo donante) ha ganado prestigio, pues su uso puede reducir el riesgo de infecciones postransfusionales de manera considerable⁷⁰. Actualmente los métodos de inactivación viral a que son sometidos los concentrados, y la selección de donantes, ha hecho que los concentrados liofilizados, de elevada pureza y escasa infectividad sean los productos que deben utilizarse en el tratamiento sustitutivo antihemofílico.

No obstante, debe recordarse que están contraindicados en casos de coagulación intravascular diseminada, "shock" séptico, síndrome de "distress" respiratorio del adulto, fallo renal, pulmonar y/o hepático, así como enfermedad trombótica⁷⁰.

II.2.2.2. TRATAMIENTO CONTINUADO

Conocido también como tratamiento preventivo o profiláctico, consiste en la aplicación de la terapéutica de una forma programada, sin esperar a que se produzca la hemorragia sino con el

intento de que esta se evite o se minimice.

Los resultados, recogidos de la literatura han sido muy satisfactorios⁷¹⁻⁷⁵. En la unidad de Hemofilia de la Paz y siguiendo las pautas de BRACKMANN⁷⁶ se logró un marcado descenso de los problemas hemorrágicos en un grupo de 30 pacientes con respecto a las ausencias al colegio y la necesidad de hospitalización⁷⁷.

En 1981, PETTERSON señaló, sobre la base de los resultados de 20 años de profilaxis en Suecia, que la artropatía se puede prevenir, siempre que se comiencen los tratamientos continuados a los 2 años de edad y se mantengan hasta los 18⁷⁸.

II.2.3. LUGAR DE ADMINISTRACION DE LOS CONCENTRADOS

La administración del tratamiento sustitutivo puede realizarse en los Centros de Hemofilia o lo puede llevar a cabo el mismo paciente o sus familiares en su domicilio (autotratamiento).

II.2.3.1. CENTRO DE HEMOFILIA

Se define como el instrumento que provee a los enfermos

de un tratamiento multidisciplinario y que permite planteamientos a largo plazo respecto a la enfermedad. Debe poseer una infraestructura mínima que le permita realizar las pruebas de laboratorio necesarias para mantener el tratamiento y atención a enfermos ingresados y ambulantes, facilitar los productos necesarios para la terapia sustitutiva y llevar historias clínicas adecuadas.

Los centros de hemofilia modernos deben permitir el tratamiento integral del paciente hemofílico⁷⁹, estando su composición y funcionamiento bien definidas^{1,2}. Se estima que debe existir un Centro de estas características por cada 6-7 millones de habitantes (350-400 enfermos)⁸⁰.

El personal implicado en el tratamiento y prevención del hemofílico incluye⁸¹:

- a) Hematólogos con experiencia en la hemofilia que deben instaurar la terapia tan pronto como sea posible.
- b) Personal de enfermería que lleven a cabo las punciones venosas y enseñen a los padres y/o a los propios pacientes a hacer el tratamiento en casa.
- c) Fisioterapeutas, que preserven el grado normal de movilidad y de fuerza muscular^{82,83}.
- d) Cirujanos ortopédicos, cuyo fin será mantener las extremidades tan normales como sea posible, a base de inmovilizaciones u ortésis y/o intervenciones quirúrgicas⁸⁴⁻⁸⁷.

- e) Psicólogos y Asistentes Sociales.

El Centro donde se ha llevado a cabo este estudio, la Unidad de Hemofilia del Hospital "La Paz" de Madrid, fundado en 1.978, cumple todos los requisitos del tratamiento integral del hemofílico⁷⁹ y tiene una composición y funcionamiento similar a los que se recogen en la literatura^{2,3,80}.

II.2.3.2. AUTOTRATAMIENTO CONTROLADO

En esta modalidad de tratamiento, los propios pacientes y/o padres son instruidos para ser capaces de tomar la decisión de cuando y a que dosis terapéuticas comenzar la infusión de productos con el fin de potenciar el tratamiento precoz de los episodios hemorrágicos; esto significa que han sido entrenados para diagnosticar el tipo de hemorragia que padece, para establecer las dosis de concentrados necesarias para el tratamiento y para preparar e inyectar endovenosamente estos productos.

Es necesario controlar cuidadosamente la forma de llevar a cabo este tratamiento, lo cual se hace con una fácil comunicación con el Centro de Hemofilia y la cumplimentación de las hojas de tratamiento y las evaluaciones periódicas⁸⁰.

La demostración de la eficacia del autotratamiento⁸⁸⁻⁹² ha hecho que se generalice su difusión, aunque continua teniendo las limitaciones relativas a la voluntariedad y la colaboración eficaz de los pacientes para cumplimentar las evaluaciones y valoraciones periódicas⁴⁶.

II.2.4. COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO

La pureza de los concentrados actuales, hace que las complicaciones primarias relacionadas con el uso del plasma y de los crioprecipitados (hemolisis, reacciones pirogénicas, reacciones alérgicas,...) sean sólo un recuerdo. Actualmente se pueden considerar:

- Complicaciones infecciosas (Concentrados FVIII y FIX)
- Producción de inhibidores (Concentrados FVIII y FIX)
- Trastornos inmunológicos (Concentrados FVIII)
- Facilidad para la trombosis (Concentrados FIX)

Los efectos colaterales o complicaciones más notables son posiblemente las infecciosas del tipo de Hepatitis B, Hepatitis C y Síndrome de inmunodeficiencia adquirido¹⁹.

II.2.4.1. INHIBIDORES

Los inhibidores del FVIII son anticuerpos que neutralizan la actividad procoagulante del FVIII. Pueden aparecer como aloanticuerpos en pacientes con hemofilia A en respuesta a la infusión de concentrados de FVIII; también pueden aparecer espontáneamente como autoanticuerpos ya sean en individuos normales (es decir, sin enfermedad subyacente demostrable) o en aquellos que presentan ciertas patologías, incluyendo desordenes inmunológicos sin que aún hoy exista una base al respecto suficientemente convincente.

La mayor parte de los inhibidores son IgG, aunque se han descrito algunos IgM. Dentro de los IgG la subclase IgG4 es la predominante. Unos pocos son IgG3. Contienen cadenas kappa y lambda o ambas, siendo probablemente de origen policlonal restringido y monoclonal. El curso clínico de los inhibidores en los sujetos con enfermedad subyacente demostrable es muy variable, con remisiones en algunos pacientes y persistencia del anticuerpo en otros.

A pesar de los avances en el tratamiento de las hemorragias hemofílicas, el desarrollo de inhibidores del FVIII continua siendo una de las complicaciones más serias del tratamiento de los pacientes con Hemofilia A⁹⁵. La proporción de la misma varía entre un 3,6 y un 25% según las series publicadas, muchas de ellas obtenidas a partir de datos

retrospectivos, y del número total de hemofílicos conocidos en lugar del número de ellos que presentan un riesgo verdadero⁹⁴. Los valores de prevalencia y de incidencia de los mismos parecen variar notablemente dependiendo de numerosos factores: método de detección utilizado, tipo de hemoderivado o concentrado de FVIII recibido, edad de la población analizada, etc. Además, estos valores parecen variar de un país a otro y según las características de la población analizada. De hecho, la frecuencia parece ir en aumento, lo que se ha relacionado con la presencia de FVIII infundido y la antigenicidad de los concentrados de FVIII utilizados. Sin embargo, en pacientes individualizados no se ha podido demostrar, de forma fehaciente, la existencia de una relación directa entre la formación de inhibidores y el tipo de F.VIII utilizado, así como tampoco con la frecuencia del tratamiento sustitutivo.

La presencia de anticuerpos anti-FVIII altamente transitorios ya había sido referida por otros autores⁹³⁻⁹⁵. La importancia de tales inhibidores es difícil de establecer; es probable, que tales pacientes hayan sido pasados por alto en análisis retrospectivos.

Hoy en día se sabe que algunos de los anticuerpos anti-FVIII presentes en estos pacientes sin actividad neutralizante "*in vitro*"^{96,97} se asocia con un aclaramiento acelerado del FVIII exógeno infundido. Recíprocamente no es raro observar en algunos pacientes con Hemofilia A que en algún momento de su evolución muestren una menor

recuperación de FVIII (o mala respuesta clínica) al FVIII infundido sin que se pueda detectar actividad inhibitoria "*in vitro*" en su plasma. Es muy posible que en estos casos puedan existir anticuerpos frente al FVIII que expliquen esta mala respuesta⁹⁸.

II.2.4.2. TRANSMISION DE VIRUS INFECCIOSOS.

II.2.4.2.1. HEPATITIS

La hepatitis viral es una enfermedad reconocida desde la antigüedad, pero fue McDONALD quién, en 1908, confirmó su naturaleza infecciosa y postuló la existencia de un virus como causa. Desde entonces se fue avanzando en el conocimiento de sus agentes y de la historia natural, quedando atrás la simple clasificación de hepatitis esporádicas y séricas para configurar un vasto sistema que actualmente incluye hasta siete virus cuya denominación va de la letra A a la G. La hepatitis A (VHA) se transmite casi exclusivamente por vía fecal-oral y , aunque existen pocas evidencias de que la relación heterosexual conlleve el riesgo de transmisión del VHA, se ha visto una alta prevalencia de antiVHA en el suero de varones homosexuales. Al no existir infección crónica y viremia persistente, la transmisión del VHA por vía parenteral es muy rara. En trabajos recientes se han descrito hepatitis aguda A en hemofílicos tratados con concentrados en los que la inactivación vírica se hizo por el método solvente detergente⁹⁹.

El descubrimiento del virus asociado a la Hepatitis B (VHB)¹⁰⁰ ha permitido establecer la alta frecuencia con que los hemofílicos padecen esta enfermedad, puesto que el 95% presenta marcadores positivos¹⁰¹, y se han demostrado alteraciones en las pruebas bioquímicas hepáticas en el 70% de los enfermos¹⁰².

El estudio de biopsias hepáticas realizadas al azar en un grupo de hemofílicos¹⁰³, demostró en el 75% de los casos la existencia de signos de hepatopatía crónica, dada la pobreza sintomática de los pacientes; hay autores que postulan que se trata de una hepatopatía evolutiva distinta de las habituales¹⁰⁴. En diferentes estudios^{105,106} no se ha encontrado relación entre el posible daño hepático y el tipo de cantidad de concentrados plasmáticos recibidos, por lo que no se ha encontrado justificación para detener el tratamiento sustitutivo⁶³.

La mejor forma de prevención será la detección del AgHBs en los productos sanguíneos y la profilaxis mediante las vacunas, disponiendo, en la actualidad, de las recombinantes, que serán administradas a los pacientes tributarios de terapia sustitutiva.

Al virus C se le responsabiliza de ser el agente causal más importante de las llamadas Hepatitis No-A No-B. Sin embargo, el virus no ha sido aún visualizado ni su taxonomía definida. Hasta el presente no existen entre las técnicas de diagnóstico rutinarias pruebas que permitan detectar una hepatitis aguda por virus C. Las pruebas

actualmente en uso consisten en la detección de anticuerpos antiVHC mediante técnicas inmunoenzimáticas (ELISA) o de radioinmunoanálisis (RIA) y más recientemente a través del enzimoimmunoensayo, utilizando proteínas recombinantes fijadas a tiras de nitrocelulosa (RIBA). La primera generación de RIBA-1 y RIBA-2, se usan como "tests" suplementarios o confirmatorios¹⁰⁷.

Es sabido que casi todos los pacientes con hemofilia o con otros trastornos de la coagulación tratados con factores derivados de la sangre contraían hepatitis no-A no-B antes que estos productos fueran sometidos a los distintos procedimientos de inactivación viral hoy en uso. Un 70% tenían anomalías en las aminotransferasas (AT) y un 20% evolucionaban a cirrosis. Por tanto no fue sorprendente que la aparición de la primera prueba para detectar anticuerpos (ELISA) contra el VHC demostrara una seroprevalencia significativa: Inglaterra, 59%; España, 64%; Francia, 66%; Alemania, 78%; Italia, 82%. Esta prevalencia está directamente relacionada con la mayor exposición a concentrados plasmáticos y con el grado de elevación enzimática. Se observó que el 63% de los pacientes hemofílicos que tienen AT elevadas son antiVHC positivos. Mediante la reacción de polimerasa en cadena (PCR) la prevalencia del VHC en pacientes hemofílicos aumenta del 57% al 71%^{108,109}.

Un aspecto de permanente discusión es la transmisión

horizontal^{110,111}. Las tasas de seropositividad en parejas heterosexuales estables varían en los distintos trabajos presentados^{111,112}.

Considerando que la vía de contagio no debe ser exclusivamente sexual se plantea la eficacia de la misma y la necesidad de poner en práctica precauciones como el sexo seguro.

Las futuras tendencias se orientan al mejor conocimiento de la historia natural de la enfermedad, el lograr marcadores que muestren estadios de la misma, el lograr marcadores de curación, el aislamiento del virus y el conseguir una droga altamente efectiva de bajos efectos adversos, de bajo coste y que evite la progresión de la enfermedad¹¹³⁻¹¹⁶.

II.2.4.2.2. SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA.

Desde julio de 1981, el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), se ha ido presentando con frecuencia creciente entre varios grupos de individuos: homosexuales, adictos a drogas via parenteral, hemofílicos receptores de transfusiones y actualmente en pacientes heterosexuales relacionados con los llamados "grupos de riesgo".

Los tres primeros casos de pacientes hemofílicos con SIDA fueron notificados entre 1981 y 1982, y publicados en marzo de 1983 en la revista *Annals of Internal Medicine*. Esta cifra se incrementó hasta un total de 52 hemofílicos (3% de los hemofílicos del país) a finales de 1984. En el Centro de Control de Enfermedades de Atlanta (CDC), se observó

que lo que los hemofílicos tenían en común con otros pacientes que habían desarrollado esta enfermedad era una cantidad alta de complejos inmunes y una incidencia de positividad similar al antígeno Australia, así como de marcadores B¹¹⁷. Además eran linfopénicos y tenían invertidas las relaciones células T de ayuda y células T supresoras¹¹⁸.

En la actualidad la mayoría de los casos detectados en Estados Unidos corresponden a pacientes con hemofilia severa que habían utilizado grandes cantidades de concentrado de F.VIII no vigilado. Del 70 al 90% de los hemofílicos severos de Estados Unidos son además seropositivos para el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)^{119,120}.

Este síndrome se caracteriza por una moderada alteración de la inmunidad mediada por células sin causa justificada y una fácil infección por gérmenes oportunistas, o la aparición de un Sarcoma de Kaposi. Los signos clínicos que han sido publicados en asociación a la progresión del SIDA son: fallo de crecimiento en los niños, trombocitopenia inmune, herpes zoster y disminución de niveles de vitamina B₁₂ que parece guardar relación directa con la evolución de la enfermedad ya que su descenso coincide con el de las células monoclonales CD3/CD4 periféricas¹²¹.

Importantes diferencias entre los hemofílicos y el resto de los pacientes que sufren SIDA son: en los hemofílicos hay un descenso tanto

de los linfocitos T de ayuda como de los supresores, mientras que en el resto predomina un incremento de los linfocitos T supresores. Además, en los hemofílicos aparecen sólo infecciones oportunistas como por *Pneumocistis Carlini*¹²².

Los marcadores y criterios pronósticos de progresión de la infección por VIH están condicionados al largo y variable período de incubación de la enfermedad. La constante replicación del virus en diferentes células que presenten receptores afines para el CD4 hace necesario el ensayar un protocolo de investigación de este marcador combinado con otros que permitan discriminar la diversidad entre los diferentes tipos de células portadoras de CD4 (+) y los específicos propios de cada una de las líneas celulares (monocitos, histiocitos, ...); por otro lado, esto permitiría evaluar la expresión o coexpresión de varios marcadores celulares en los diferentes estadios evolutivos de la enfermedad.

II.3. AFECTACION DEL APARATO LOCOMOTOR EN LA HEMOFILIA

II.3.1. CUADROS AGUDOS

II.3.1.1. HEMARTROSIS AGUDAS

Es el cuadro musculoesquelético de más frecuente aparición en pacientes hemofílicos^{1,4,48}; los factores que influyen son⁶:

- a) Intensidad del defecto de coagulación: cuando hay un nivel de FVIII:C < 1% aparecen hemartrosis espontáneamente. En casos con FVIII > 1% es necesaria la presencia de traumatismos anteriores, aunque sean leves⁸⁴.
- b) Naturaleza de la articulación: Las articulaciones tipo tróclea (o charnelas), tales como rodilla, tobillo o la articulación húmero-cubital, son las más frecuentemente afectadas, especialmente la rodilla. En estas articulaciones por su configuración anatómica particular⁸⁶; los pequeños movimientos angulares y rotatorios, a veces involuntarios, pueden producir el sangrado. Otras articulaciones esféricas, como el hombro, pueden soportar estos movimientos, sin producir tracción en la sinovial y por tanto hemorragia.
- c) Condición de la articulación: En una articulación que ha sangrado

una vez es más fácil que se repita la hemorragia, y cuando esto ha sucedido varias veces se observa un verdadero engrosamiento de la sinovial que, hipertrófica e hipervascularizada, es más propensa a nuevas hemorragias.

- d) **Edad del paciente:** Son más frecuentes en el niño, aunque más graves en los adolescentes. La frecuencia de estos cuadros disminuye con la edad.

La hemorragia suele ser intracapsular y proveniente del rico plexo subsinovial que está en el tejido conjuntivo entre la cápsula y la sinovial. ASTRUP y SJÖUN¹²³ sugieren que la ausencia de actividad tromboplástica en el tejido sinovial es un agravante de la hemartrosis. Así se comprende que al hipertrofiarse e hipervascularizarse la sinovial sea más fácil la hemorragia¹²⁴.

La clínica de las hemartrosis hemofílicas es semejante a la de toda hemartrosis¹²⁵, esto es: distensión, dolor e impotencia funcional. El dolor se debe, además de a la irritación de la sinovial producida por la sangre, a la rápida distensión sobre las partes blandas articulares (sinovial y cápsula) que están ricamente inervadas. Cuando la sinovial se haya engrosado será distensible y, al estar sometida a mayor presión dolerá más, aún con hemartrosis pequeñas. El dolor suele ser agudo y de aparición rápida, pero si la hemartrosis es progresiva el dolor también lo será. La hemartrosis se acompaña de calor y aumento de la sensibilidad local.

La presencia de la hemorragia "fijará" la articulación en posición de máximo volumen (generalmente en ligera flexión) disminuyendo su movilidad e impidiendo su normal actividad funcional.

En los pacientes crónicos, la prolongada impotencia funcional de la articulación conduce a una atrofia muscular¹²⁶. La distensión visible y palpable es el signo objetivo más importante. Se puede medir con cinta métrica por la zona de mayor circunferencia, lo que nos ayudará a medir la evolución de la hemartrosis. La movilidad articular debe objetivarse con un goniómetro y consignarse los grados máximos de flexión y extensión. La observación de la recuperación funcional revela la medida en que la hemartrosis va desapareciendo¹²⁷.

La atrofia muscular que aparece en los pacientes crónicos se aprecia midiendo la circunferencia del miembro en determinados puntos. Así por ejemplo, la atrofia del brazo se puede medir a 10 cm. de la apófisis olecraniana; la del cuádriceps a 10 cm. del borde superior de la rótula; la de los gemelos a 15 cm. por debajo del polo inferior de la rótula, entre otros.

La artritis séptica es una complicación rara de la hemartrosis en hemofílicos. RODRIGUEZ MERCHAN y cols.¹²⁸ han descrito cuatro casos de piartrosis en la rodilla de pacientes hemofílicos. Puede confundirse con hemartrosis, pero no cede al tratamiento con F.VIII:C. Los análisis demuestran una leucocitosis y aumentos de Velocidad de Sedimentación Globular (VSG). Trás tratamiento con cefalosporinas vía

intravenosa, fue intervenido encontrándose una sinovial hipertrófica, purulenta y material necrótico. Había, además, cambios subsinoviales de artropatía crónica. Actualmente su número ha aumentado coincidiendo con la mayor frecuencia de infecciones VIH avanzadas.

Por tanto es necesario hacer un seguimiento cuidadoso de las hemartrosis hemofílicas ya que pueden infectarse y dejar secuelas importantes. Cuando una hemartrosis no responde adecuadamente al tratamiento hay que sospechar y descartar una infección que además podría conducir secundariamente a una septicemia¹²⁸.

II.3.1.2. HEMATOMAS MUSCULARES

Constituyen, en frecuencia, la segunda manifestación de la hemofilia en el aparato locomotor y no suelen ser recurrentes a diferencia de las hemartrosis, excepto en su localización en el músculo psoas iliaco¹²⁹, debido a que la cicatriz fibrosa que sigue al hematoma estrangula el foco sangrante evitando las recidivas.

Suelen ser consecuencia de un traumatismo que si es pequeño da lugar a equimosis superficial y si es intenso aparecerá el hematoma muscular¹²⁹.

Una causa frecuente de hematoma son las inyecciones intramusculares, de ahí que nunca deben ser utilizadas en pacientes

hemofílicos, evitando así la aparición de grandes hematomas y complicaciones más graves¹²⁹.

El dolor siempre es de menor intensidad que la hemartrosis y dependerá de la tensión a la que esté sometido el músculo dentro de la envoltura fascial¹²⁹. La tumefacción producida por el hematoma es dura y dolorosa al tacto y coloca a las articulaciones movidas por este músculo en posiciones de protección, debido al espasmo muscular¹²⁵.

En la mano y el antebrazo, las hemorragias son el principal problema, a diferencia del resto del sistema musculoesquelético donde la artropatía causa mayor grado de incapacidad. LAUCOUR y cols.¹³⁰ realizaron un estudio en 200 hemofílicos de los cuales 34 presentaron episodios de hemorragia significativa en mano y antebrazo. Siete pacientes presentaron hemorragias superficiales en la fascia profunda. Generalmente estas hemorragias se resuelven sin lesiones residuales, aunque, ocasionalmente, se puede producir una necrosis por presión de la piel, en zonas donde los planos de los tejidos no permiten que la sangre acumulada se difunda¹²⁶. En uno de estos pacientes se produjo un Síndrome del Tunel Carpiano; cuatro pacientes presentaron hemorragia intramuscular en el lado palmar del antebrazo, dos de ellos sin antecedente traumático (probablemente algún movimiento inconsciente durante el sueño) y los otros dos con claro traumatismo previo. El dolor es el síntoma dominante y el paciente evita cualquier

movimiento de la parte afectada; la exploración revela habitualmente una tumefacción firme con espasmo muscular y contractura en flexión de muñeca y dedos. Se debe comprobar el estado de la piel, evaluar los pulsos periféricos y hacer un examen neurológico.

Como complicaciones se describen gangrena distal, en raras ocasiones, y contracturas residuales en un 10% de los casos aproximadamente¹²⁵. Dado que la hemorragia y la necrosis muscular se han sugerido como factores predisponentes de la miositis osificante¹²⁹, esta puede aparecer en pacientes con hemofilia severa, aunque se han descrito muy pocos casos en la literatura.

El tratamiento de los hematomas intramusculares se debe realizar con concentrados del FVIII:C/IX:C e inmovilización¹³⁰. Deben evitarse los yesos completos ya que el sangrado produce mayor tensión y puede afectar a la circulación. La inmovilización puede a veces mantenerse por periodos algo más largos que en los casos de hemartrosis, para mantener las articulaciones en posición funcional durante la fase de cicatrización y fibrosis, evitando así las deformidades¹³¹. Nunca se debe tratar de aspirar un hematoma muscular¹³⁰; la movilización del miembro comenzará al disminuir los síntomas.

La contractura de VOLKMAN¹³¹ es una complicación bastante frecuente de las hemorragias en el antebrazo de pacientes con

hemofilia. En los casos agudos y subagudos, la fasciotomía asociada a la correcta sustitución del FVIII:C, es el método adecuado de tratamiento. En los casos crónicos es útil el tratamiento conservador con vendajes correctores y fisioterapia.

Si la contractura impide la extensión de los dedos se recurrirá de entrada a la cirugía (sección de los flexores superficiales, alargamiento de los tendones profundos, desplazamiento distal del origen muscular, etcétera, a veces combinados con neurolisis del nervio cubital y mediano y lisis de todos los tendones del canal del carpo, pues frecuentemente la fibrosis se extiende a ese nivel). La contractura fibrótica isquémica de los músculos intrínsecos de la mano produce una deformidad en la mano en flexión de metacarpofalángicas y extensión de interfalángicas distinta de la producida por la contractura de VOLKMAN y que también requiere tratamiento quirúrgico (síndrome de FINOCCHIETO).

En cuanto a las extremidades inferiores, ARONSTAN y cols.¹³² estudiaron las características clínicas de 178 episodios de hemorragias en muslo y miembros inferiores de 37 hemofílicos severos. El 95% de los sangrados fueron tratados en menos de tres horas desde la aparición de los síntomas y el tiempo de restauración de la función fue de tres a cinco días. La localización más frecuente fue en el cuádriceps (44%), seguido de la pantorrilla (35%), compartimiento tibial anterior (7%), abductores del muslo (7%), tendón de los isquiotibiales (6%) y sartorio (1%).

Las hemorragias del cuádriceps tardaron significativamente más en curarse (4 días) en relación a las de la pantorrilla. El primer síntoma en el 66% de las hemorragias fue el dolor al movimiento. Cuando el cuádriceps estaba afectado prosperó rápidamente a dolor en reposo.

El tiempo de recuperación se alargó significativamente cuando la hemorragia fue tratada más tarde de dos horas después de la aparición de los síntomas. Sin embargo, las hemorragias en la pantorrilla requirieron menos transfusiones y no se prolongó el tiempo de recuperación en las hemorragias tratadas tres horas después del inicio de los síntomas¹³².

II.3.1.3. HEMORRAGIAS SUPERFICIALES

Las hemorragias superficiales son sumamente frecuentes y ante traumatismos mínimos o incluso sin ellos, el paciente suele desarrollar hematomas de gran aparatosidad que sin embargo suelen evolucionar sin necesidad de cobertura de FVIII o IX; en otros casos requieren grandes cantidades de ellos, para evitar necrosis por presión de las lesiones superficiales¹³³. Sobre todo en manos, piernas y pies se suelen infectar con facilidad, por lo que la limpieza de la zona afectada es de gran importancia.

Las heridas y laceraciones que requieran puntos de sutura,

necesitan una cobertura que eleve el nivel a más del 30%. Al retirarse los puntos debe subirse también a 15-20%. Las heridas pequeñas curan mejor por aposición y sin suturas, siempre que se logre un nivel correcto por cobertura de FVIII o IX.

II.3.1.4. LESIONES NEUROLÓGICAS

Se considera que las lesiones nerviosas se deben a la compresión externa o tracción sobre el nervio en cuestión debido al hematoma brusco que producirá neuroapraxia o axonotmesis por lo que al ceder la causa, se suele producir una recuperación completa o casi completa de la función nerviosa; si bien los reflejos no se recuperan. La causa íntima sería una obliteración de los *vasa nervorum* debida a la hemorragia que da lugar a una lesión isquémica reversible; aunque también el edema inicial y la fibrosis a más largo plazo, pueden contribuir a la lesión.

En un trabajo de FERNENDEZ PALAZZI⁶ sobre lesiones del nervio crural, aparece la hemofilia como una de las principales causas de esta parálisis explicable por la común presentación en éstas del hematoma del psoas iliaco, que afectaría a dicho nervio incluido en su envoltura aponeurótica.

Como en otras, en estas lesiones nerviosas, aparece un déficit motor y sensitivo correspondiente al nervio lesionado.

Habitualmente los síntomas clínicos son progresivos y más intensos a medida que el aumento en volumen del hematoma produce la lesión sobre el nervio, pudiendo transcurrir varios días antes de que se manifiesten las complicaciones neurológicas. Cuando el hematoma haya desaparecido, la función nerviosa, tanto sensitiva como motora, se irá recobrando progresivamente, aunque algunas pueden tardar meses (6 ó más) para alcanzar la recuperación total. DUTHIE⁸⁴ hace notar la falta de recuperación de reflejos, posible en estas lesiones.

En el manejo de las lesiones nerviosas agudas, la hemorragia deberá controlarse con sustitución del factor y vendaje de la extremidad para inmovilizarlas articulaciones que son normalmente movidas por los músculos paralizados. Una vez que se ha controlado la hemorragia, se deberá comenzar la fisioterapia para recuperar el movimiento y evitar contracturas y deformidades, mientras se recupera la función motora. Es útil la vitamina B y los ejercicios activos así como las estimulaciones propias de cada nervio⁵¹.

II.3.2. CUADROS CRONICOS

II.3.2.1. ARTROPATIA CRONICA

La artropatía hemofílica crónica se desarrolla cuando la complicación subaguda de la articulación ha estado presente durante seis meses o más. Los cambios progresivos de naturaleza destructiva ocurren hasta que se alcanza estado final de la artropatía hemofílica (fibrosis, contractura y destrucción total articular).

JORDAN⁸⁶ fue el primero en descubrir claramente la artropatía hemofílica, considerando las anomalías radiológicas características, que posteriormente fueron descritas por otros autores.

DE PALMA y cols.¹²⁶, propusieron clasificaciones de la artropatía hemofílica, la mayoría de ellas basadas en la combinación de manifestaciones clínicas y radiológicas. Es importante clasificar el tipo de artropatía lo más correctamente posible. Durante varios años se ha usado la clasificación de ARNOLD⁵⁰ basada principalmente en hallazgos radiológicos. Esta clasificación intenta dividir los cambios articulares en fases que tienen significación quirúrgica y que son las siguientes:

Fase I: En la primera fase no hay anomalías esqueléticas visibles en las radiografías; pero hay tumefacción de tejidos blandos secundaria a hemartrosis y hemorragias en los tejidos blandos periarticulares.

- Fase II:** En la segunda fase que coincide generalmente con la fase clínica descrita como hemartropatía subaguda, hay osteoporosis particularmente en la epífisis, así como hipercrecimiento epifisario, especialmente en la rodilla y codo, si estas articulaciones están afectadas. La integridad de la articulación, sin embargo, está mantenida sin pinzamiento del espacio articular, ni otros signos degenerativos (quistes).
- Fase III:** En la tercera fase es evidente la desorganización de la articulación en las radiografías pero no hay adelgazamiento significativo del cartilago articular. Los quistes subcondrales que ocasionalmente comunican con el espacio articular ya son visibles; la llamada "rótula cuadrada", refleja una alteración estructural debida a la hiperemia, parecida a la que causa hipercrecimiento de la epífisis. La sinovial puede opacificarse con depósitos de hemosiderina. La escotadura intercondílea de la rodilla y la tróclea humeral están ensanchados. En esta fase los hallazgos radiológicos evidencian que el cartilago articular está preservado. Se considera esta fase como último estado en que la artropatía hemofílica es susceptible de tratamiento.
- Fase IV:** La cuarta fase se caracteriza por colapso del espacio articular y destrucción cartilaginosa. Los cambios que

comenzaron en la tercera fase se hacen más patentes.

Fase V: La fase final se manifiesta por anquilosis fibrosa de la articulación, pérdida del espacio articular, elongación de las epífisis y desorganización sustancial de las estructuras articulares. Hay restricción marcada de la movilidad articular y los episodios hemorrágicos pueden ser menos frecuentes. La sinovial se ha alterado patológicamente de manera que se encuentra escaso tejido sinovial, y este no es reconocible cuando se abre la articulación. Además, el cartilago articular esta ausente y sólo permanece los extremos ebúrneos del hueso.

Estos cambios comienzan a desarrollarse hacia la edad de seis años en niños con hemofilia severa y pueden hacerse aparentes despues de alguna hemartrosis aguda. En ausencia de tratamiento médico adecuado, los cambios progresan rápidamente. Teóricamente un adecuado tratamiento médico y ortopédico podría prevenir la progresión de la artropatía hemofílica.

Sin embargo en la experiencia de VAN CREVELD y cols.¹³⁴, a pesar del aparentemente adecuado tratamiento médico para los episodios hemorrágicos articulares, la artropatía hemofílica continúa desarrollándose en muchos pacientes con alteracion severa. Es probable sin embargo, que si la terapia puede ser continuada, estos cambios pueden ser retrasados, como observaron ARNOLD y HILGARTHER⁵⁰ en un

paciente que recibió terapia sustitutiva durante largo tiempo.

II.3.2.1.1. ANATOMIA PATOLOGICA DE LA ARTROPATIA HEMOFILICA

Los daños que produce la hemorragia en la articulación y que intervienen como factor predisponente para la fractura, los podemos ver reflejados en sus estructuras fundamentales:

- MEMBRANA SINOVIAL

Trás la primera hemartrosis, la cavidad articular se sobrecarga de los productos derivados de la sangre acumulada durante el episodio hemorrágico. Tales productos deben ser reabsorbidos por las células de la membrana sinovial, con el fin de mantener la articulación libre de cualquier material extraño¹³⁵.

Después de varios episodios, se origina una reacción de hiperplasia de la membrana sinovial, que con el tiempo llegará a ser permanente. La sinovial muestra una serie de cambios estructurales que STORTI y cols. en 1969, clasificaron en las siguientes fases¹³⁶:

1. Estadío hipertrófico angiomaso.

Corresponde al primer estadío de sinovitis y se caracteriza por la neoformación de una densa red vascular a nivel del estrato subintimal y por la hiperplasia de las vellosidades sinoviales.

2. Estadío hipertrófico pigmentado.

Corresponde a los estados avanzados de la sinovitis

permanente, caracterizándose por la presencia de un gran número de depósitos de hierro en los sinoviocitos y una red vascular sumergida en una matriz fibrótica que muestra una clara tendencia involutiva. Simultáneamente, el número y tamaño de los pliegues sinoviales, decrecen.

3. Estadío fibrótico.

Corresponde al estado de la artropatía residual, donde el componente vascular casi ha desaparecido, con un proceso involutivo que afecta a toda la articulación.

- CARTILAGO

Los cambios del cartílago no aparecen hasta después de repetidas hemartrosis, de forma que los primeros investigadores del tema fueron sólo capaces de reproducir los cambios sinoviales mediante la inyección de sangre dentro de las articulaciones de animales de experimentación¹³⁷⁻¹⁴⁰.

Finalmente en 1967, HOAGUND fué capaz de reproducir las lesiones cartilaginosas en animales en crecimiento¹⁴¹. Los primeros cambios observados fueron microfibrilación, formación de pannus sobre la superficie y cambios de tinción metacromática a nivel del cartílago. Después aparece muerte celular de condrocitos y separación de fragmentos de cartílago del hueso, y se constata osteoporosis subcondral; los quistes subcondrales que tienen lugar son similares a los que se ven en otras artritis y son delimitados por la sinovial y no

hemorrágicos¹⁴².

Desde el punto de vista experimental, lo primero que se observa es descamación y prominencias en la superficie del cartílago, que posteriormente se transforman en defectos y laceraciones de toda su superficie. Se hace claramente visible la pérdida de matriz del cartílago, y así, con microscópio de transmisión de electrones (TEM) se detecta una pérdida de la malla de fibrina y condrocitos muertos en esa malla.

El tejido sinovial ha sido examinado con azul de Berlín, habiéndose encontrado hierro en el estrato superficial de tejido sinovial y depósitos de hierro teñidos de azul alrededor de los capilares; la investigación del tejido con TEM mostró cuerpos densos electrónicos. El análisis con Rayos X con la longitud de onda típica del hierro^{88,143} mostró muchas manchas en el área de los cuerpos densos. Estos depósitos de hierro no solo fueron vistos en el tejido sinovial sino también en el cartílago, especialmente en formaciones agrupadas. Además, los depósitos de hierro ocurren más frecuentemente en aquellos condrocitos que muestran cambios degenerativos¹⁴².

Macroscópicamente se aprecia que inicialmente el cartílago tiene una superficie amarillenta y cierto grado de fibrilación. La sinovial está hipertrófica y se detecta la formación de pannus, que va creciendo y destruyendo al cartílago. Poco a poco el cartílago va cambiando de

marrón a negro, a causa de la inclusión del pigmento férrico^{135,144}.

- HUESO

El tejido óseo subcondral se afecta en fases ya evolucionadas, pudiéndose destacar:

1. Mayor densificación ósea, como mecanismo reactivo al tener que soportar la carga que el cartílago alterado no puede amortiguar. No obstante, como se ha comentado antes, en otras zonas puede producirse el fenómeno contrario, esto es, una osteoporosis localizada.
2. Quistes óseos de características similares a los encontrados en las artrosis, comunicados con la cavidad articular a través del cartílago, rellenos de tejido de granulación o fibroso, que no suele contener hemosiderina (lo que va en contra de que sean producidas por hemorragias intraóseas).
3. Osteofitos, posiblemente producidos por la hipervascularización localizada.

II.3.2.1.2. PATOGENIA DE LA ARTROPATIA HEMOFILICA

La enfermedad hemofílica puede comportar una serie de efectos sobre las estructuras esqueléticas que influyen en el estado de éstas y en su respuesta ante mecanismos de producción de lesión ósea⁵⁸:

1. Facilidad para la repetición de hemorragias

Influyen una serie de situaciones que, asociadas en mayor o menor grado, propiciarán la repetitividad de las hemartrosis. Estas son:

- El propio defecto de la coagulación que caracteriza a la hemofilia.
- La hipertrofia sinovial debida a repetidas hemartrosis, ya que el gran tamaño y vascularización de la sinovial hacen fáciles las hemorragias a causa de mínimos traumatismos¹⁴⁵.
- La falta de tromboplastina tisular (Factor III) en el tejido sinovial¹⁴⁶, que hace que la vía de la formación extrínseca de la tromboplastina no colabore en facilitar una hemostasia adecuada.

2. Factores inmunológicos

A pesar del estudio realizado por HILGARTNER en 1982, en el que se encontró una relación significativa entre la presencia de complejos inmunes circulantes y alteraciones estructurales óseas¹⁴⁷, con las técnicas habituales no se ha podido demostrar la existencia en la sinovial de inmunocomplejos¹⁴⁸, ni otros trastornos inmunológicos como depósitos de IgG, IgM, IgA, C₃, C₄ o fibrinógeno¹⁴⁹, lo que podría sugerir que, o no existe la mediación inmune, o que las técnicas utilizadas no la detectan.

3. Factores enzimáticos

Se ha descrito la existencia de destrucción articular

mediada por enzimas^{150,151}, entre las que se encuentran la Catepsina D y la Fosfatasa Ácida. HILGARTNER y cols. en 1972 demostraron que unos niveles altos de las enzimas previamente citadas. Las enzimas proteolíticas han probado ser capaces de degradar el cartílago articular¹⁵².

Con respecto a la Catepsina D, enzima proteolítica de origen lisosómico, se ha señalado su exceso a nivel de membrana y líquido sinovial del hemofílico.

Otra enzima que puede jugar algún papel es la Plasmina, enzima proteolítica producida por la activación del plasminógeno, el cual a causa de la hemartrosis puede estar presente en exceso en el líquido sinovial^{148,153} y actuar afectando la membrana sinovial y el cartílago articular¹⁵⁴.

Además de esta acción local sobre el cartílago, STORTI demostró que puede producir una exacerbada fibrinólisis intraarticular. Los niveles de prostaglandinas también están elevados¹⁵⁵. Es interesante señalar que en el estadio fibrótico o final de la artropatía, los niveles de catepsina D están disminuidos¹⁴⁵.

También se han demostrado alteraciones en las collagenasas y procollagenasas⁵⁰.

4. Factores químicos

Se han demostrado siderosomas en los condrocitos y se ha implicado a éstos como causa directa de la muerte celular y la

degeneración del cartílago^{148,156,157}.

Para que se produzca el depósito de hierro intracelular no hace falta que sucedan grandes hemorragias, sino que puede suceder con hemorragias subclínicas e incluso con roturas eritrocitarias¹⁵⁸.

No todas las inclusiones intracitoplasmáticas corresponden a hierro, como han demostrado DUTHIE y STEIN¹⁴⁸ con el estudio mediante microanálisis de 15 sinoviales extirpadas quirúrgicamente. Aunque no se ha llegado a establecer exactamente su composición, si se ha observado que los daños en las células que contienen verdaderas siderosis son mayores¹⁴⁸.

5. Factores mecánicos

Una vez alcanzado el estado de sinovitis permanente, la hipertrofia sinovial junto con la amiotrofia y la inestabilidad articular serán factores determinantes para el proceso degenerativo articular.

El círculo de hemorragia, sinovitis crónica y artropatía progresiva puede favorecer una alteración de la estructura ósea.

Los factores agravantes son, el creciente desequilibrio de la actividad muscular, las contracturas, las desviaciones axiales y la inestabilidad.

Desde el punto de vista biomecánico, a consecuencia de una hemorragia intra-articular, el movimiento específico articular se desintegrará. Se producirá otra distribución de cargas en las estructuras articulares y por tanto, un cambio en las fricciones dentro de la

articulación. Las hemorragias musculares próximas y la rotura del equilibrio de fuerzas musculares producidas a consecuencia de ello, colaboran en el proceso¹⁵⁹.

Es sabido, que las afecciones articulares de todo tipo resultan muy pronto en una atrofia muscular. Deben recordarse los experimentos de DE ANDRADE y cols. en 1958, que demostraron un fallo casi total de la actividad del vasto interno de la rodilla, tras incrementar la presión intra-articular de la misma por encima de 20 mm. de inyección de una columna de agua¹⁶⁰.

Aparentemente el incremento de la presión articular resulta en un bloqueo refractario de los axones aferentes. Esta reacción refractaria, junto con la inactivación debida al dolor, son posiblemente razones esenciales para el rápido desarrollo de la atrofia¹⁶¹. Los ligamentos, músculos y las superficies articulares se sobrecargan, y la membrana sinovial se irrita. En consecuencia, se producen contracturas articulares, atrofas musculares, daño del cartílago e inflamación mecánica de la sinovial. La movilidad entra pues en un círculo vicioso que destruye la articulación y al fin afecta a la mecánica total del movimiento humano².

En los pacientes hemofílicos que sufren artropatía, la atrofia muscular está casi siempre presente en los músculos vecinos a la articulación afectada. El mecanismo por el que ocurre esto parece ser reflejo: el dolor es despertado por la articulación inflamada, provocando

una inhibición postsináptica de las motoneuronas, con la correspondiente ausencia de actividad de las fibras musculares (principalmente las de tipo II). La ausencia crónica de la actividad muscular conducirá a la atrofia muscular¹⁶².

Las anomalías EMG no sugieren la presencia de miopatía primaria, sino atrofia e inhibición refleja de las fibras tipo II, similar a la que ocurre en la atrofia por desuso. Esta hipótesis encuentra apoyo en las referencias bibliográficas de hallazgos EMG similares en pacientes con lesiones ligamentosas y en relación a estudios experimentales⁷⁰.

6. Factores anatómicos

Desde que VON BEYER introdujo el concepto de cadenas cinéticas, el cual manifiesta que los músculos agonistas y antagonistas de todas las secciones de la extremidad aparecen en una acción común, el comportamiento integral de las extremidades ha sido mejor entendido¹⁶¹.

La contractura hemofílica que suele verse en forma de equinismo del tobillo o de flexo del codo y rodilla, se ve seguida de laxitud de los ligamentos laterales. En los niños, el desarrollo de tales deformidades está soportado por las reacciones de placas de crecimiento, así como por hemorragias ocasionales en las mismas que dan lugar a impulsos de crecimiento asimétricas¹⁶¹.

Fué señalado por primera vez por FICK¹⁶³ y confirmado después por HOFMANN y cols.⁴⁸ a nivel de la rodilla, que la relación entre

la fuerza del vasto interno y el recto anterior es de 5 a 1. Esto significa que el recto anterior tiene que traccionar 5 veces más fuerte, con el fin de compensar la pérdida de acción del vasto interno. El recto anterior no puede alcanzar la fuerza necesaria durante largo tiempo, por lo que prevalecerá el tono flexor, con el acortamiento de los músculos y partes dorsales de la cápsula, aunque la causa de las contracturas articulares pueda ser también la fibrosis subsiguiente a un hematoma intramuscular.

De las Investigaciones acumuladas en la literatura, puede concluirse, según RÖSSIER¹⁶¹, que las causas principales responsables del desarrollo de alteraciones estructurales en el sistema músculoesquelético son:

1. Reacciones degenerativas y fibróticas de la sinovial y del cartílago a causa del incremento de la presión intraarticular, de la malnutrición y de la inmovilización prolongada.
2. Reacciones químicas y enzimáticas, que parecen esenciales para el automantenimiento y autoprogresión de la sinovitis crónica.
3. Factores funcionales y mecánicos, en especial el desequilibrio de crecimiento de las acciones musculares, contracturas articulares, que son las que probablemente provocan la recurrencia de los derrames sanguíneos.
4. El principal hecho de fondo es el trastorno de la coagulación sanguínea, debido a la falta de FVIII o FIX del plasma.

Por otra parte, HOFFMAN⁴⁶, entiende la patogenia de la alteración de la estructura ósea en la hemofilia de la siguiente manera:

- Todo paciente joven diagnosticado de hemofilia severa, debe esperar estar afectado en mayor o menor grado en un promedio de cuatro articulaciones (rodillas, tobillos y codos principalmente), antes de que sean adultos, si no se da tratamiento preventivo.
- Más del 90% de los insultos hemorrágicos ocurren en el sistema músculoesquelético; y cerca del 80% son intraarticulares.
- La frecuencia de hemorragias intrarticulares, así como la duración de la sinovitis posthemorrágica, son los parámetros más importantes para producir el daño articular.

II.3.2.2. BLOQUEO ROTULIANO

La rodilla es la articulación más frecuentemente afectada en la hemofilia, especialmente el compartimento patelo-femoral. De 692 ingresos por hemartrosis aguda en el Nuffield Orthopaedic Center entre 1966 y 1974, 302 afectaban a la rodilla¹⁶⁴. Las anomalías radiológicas fueron: estrechamiento del espacio articular, pérdida de la congruencia entre las superficies articulares y sobre todo el bloqueo del polo inferior de la rótula ("locked patella").

La gravedad de las manifestaciones hemorrágicas estuvo relacionada con el nivel de factor VIII:C en sangre:

> 5% -> hemorragias después de operaciones o heridas.

1-5% -> hemorragias espontáneas ocasionales.

< 1% -> hemofilia severa, con la consiguiente artropatía crónica.

Las principales complicaciones resultantes del daño causado por las hemorragias repetidas en la articulación de la rodilla fueron la deformidad fija en flexión y la subluxación posterolateral de la tibia sobre el fémur, con incremento del dolor, restricción del movimiento o incapacidad. Aunque la formación de osteofitos es un acompañante inevitable del proceso degenerativo, provoca una mayor posibilidad de formación de cuerpos libres sintomáticos y otros problemas mecánicos.

En un estudio realizado por ACKROYD en 1976¹⁶⁴, se describieron dos casos en los que la rodilla con una flexión limitada

(90°), sufrió un traumatismo en flexión, con el resultado de incrustación del polo superior de la rótula en los cóndilos femorales.

A pesar de los cambios óseos en la rodilla con artropatía hemofílica (irregularidades de superficie de ambos cóndilos y de la rótula; ensanchamiento del espacio intercondíleo), los problemas mecánicos son extremadamente raros. Sin embargo, esta lesión causa una seria morbilidad dado el daño previo de la articulación y generalmente cuesta mucho lograr la recuperación, e incluso puede quedar una pérdida mayor de flexión de la rodilla.

II.3.2.3. PSEUDOTUMOR HEMOFÍLICO

El término pseudotumor hemofílico o hematoma subperióstico hemofílico, se usa para describir un quiste progresivo que distiende los músculos afectados, producido por las hemorragias progresivas y acompañado por evidentes cambios radiológicos del hueso afectado.

Debe hacerse una clara distinción entre los quistes hemofílicos confinados al músculo y con pequeño o nulo efecto sobre el hueso, y aquellos que afectan a los músculos y son notables por los cambios óseos asociados. La radiología muestra áreas entremezcladas de destrucción ósea y de nueva formación de hueso. Esto, junto con el abultamiento de los tejidos blandos, que puede ser marcado, puede

hacer que el cuadro clínico sea difícilmente distinguible.

De los casos de pseudotumor hemofílico publicados en la literatura, el área de presentación más frecuente es el muslo, seguido por el abdomen y la pelvis¹⁶⁵. Están pues, aparentemente relacionados con los potentes grupos musculares del psoas iliaco, cuádriceps, tríceps sural y glúteo mayor. Todos estos músculos tienen profusas conexiones entre las fibras musculares y el periostio, pero no en gran extensión con el propio hueso^{166,167}.

Durante el crecimiento, el periostio puede ser fácilmente despegado de la cortical subyacente, especialmente en la superficie anterior del húmero, fémur y tibia. Además, estas zonas están supeditadas a los efectos de la gravedad en la posición erecta, lo cual puede provocar hemorragia de los vasos dañados.

Hay tres tipos principales de quistes hemofílicos que afectan a los músculos, los cuales pueden ser definidos en relación a su origen y curso subsiguiente:

1. Quiste simple, el cual ocurre dentro de la envoltura de la fascia del músculo, estando delimitado por las uniones tendinosas. Puede permanecer confinado o deslizarse entre músculo y fascia hacia puntos internos o a través de la piel. No hay cambios radiológicos.
2. Quistes que se desarrollan en músculos con una ancha unión

fibrosa al periostio y que pueden levantar una fina capa de cortical al interferir el aporte de sangre al periostio.

3. Pseudotumor que comienza como una hemorragia subperióstica con despegamiento del periostio de la corteza hasta que esto se limita por la aponeurosis o uniones tendinosas, y que entonces pueden levantar o destruir los músculos.

El riesgo de la aspiración, biopsia o evacuación de los hematomas encapsulados ha sido descrito en la literatura. El trazado de la aguja o los defectos del quiste fibroso pueden tardar en curar. El quiste no puede formar un adecuado tejido de granulación para colapsarse permanentemente y curar¹⁶⁸. No obstante, realizadas bajo control de TAC, con aguja fina y protección sustitutiva pueden ser de gran ayuda diagnóstica.

Es posible manejar los quistes simples o hematomas subperiostiales precoces con un tratamiento conservador a base de FVIII:C e inmovilización. Cuando los cambios son avanzados con abombamiento del periostio, afectación del hueso y una historia de clara progresión, el único modo de curación cierta es un tratamiento radical con enucleación o en casos extremos amputación selectiva¹⁶⁹.

II.3.2.4. MIOPATIA HEMOFILICA

Frecuentemente se observa una afectación difusa del

aparato muscular en los pacientes hemofílicos. Esta viene dada por la condición de "desuso", aunque no siempre tal justificación es suficiente por sí misma para explicar la afectación muscular. Así PIETROGRANDE y cols.¹⁷⁰ entienden que tal afectación es una suma de características de la enfermedad hemofílica:

1. La hipertrofia muscular esta generalizada a toda la musculatura y no sólo a una parte, pues una condición de la artropatía es la limitación del movimiento.
2. Es Independiente de la gravedad del compromiso osteoarticular.
3. Es en cierto modo, proporcional a la gravedad del efecto de la coagulación.
4. La dificultad del tratamiento en una lesión muscular.

Histológicamente, en el músculo del paciente hemofílico, existe una estructuración difusa de las miofibrillas, consistente en una alteración de la homogeneidad de la estructura del sarcoplasma; tal alteración no esta presente en todas las fibrillas, con lo que estas alteraciones coexisten con fibrillas de aspecto normal. El núcleo de las fibrillas lesionadas no muestra alteraciones.

Electromiográficamente, se observa una disminución del potencial de acción y una dificultad del trazado electromiográfico en forma de interferencias, pero no se llega a encontrar trazado netamente patológico, con alteración del potencial de acción, o con la presencia de potenciales patológicos.

La observación de estas características en un amplio número de pacientes hemofílicos por parte de PIETROGRANDE¹⁷⁰ y su grupo les permite señalar algunas consideraciones:

- La existencia de miofibrillas alteradas alternando con otras normales.
- La pérdida de la morfología normal del sarcoplasma se acompaña de una pérdida de la actividad contráctil, que no estando generalizada a todas las fibrocélulas musculares, no ocasionan una pérdida de la función muscular; tan sólo un impedimento de esta por la reducción de la unidad funcional.
- Tal alteración, y la primitiva de alguna fibra muscular, así como la sustitución por tejido conectivo, favorece el aumento de las condiciones patológicas, como la de la isquemia de VOLKMAN.
- Igualmente no se evidencia una hipertrofia conectiva perimuscular, cosa imputable a una menor eficiencia muscular, por una incapacidad de la miofibrilla para efectuar la contracción.

Las hipótesis podrían ser numerosas; la más simple referida al particular carácter de la enfermedad hemofílica podría ser debida a microhemorragias sucesivas en el tiempo; esto provocaría la degeneración de algun sarcómero, sin embargo, no se ha encontrado justificación histológica.

Otra hipótesis podría ser la interferencia, en el complejo biomecanismo de la actividad muscular, de la carencia del factor específico FVIII/FIX. Finalmente, la hipótesis a nuestro parecer más

probable, es la de que en un tejido muy capilarizado como el muscular, la presencia de pequeñas hemorragias pueda determinar una lesión de cierta importancia, que afectaría a la red capilar en su totalidad, disminuyendo y obliterando el lecho capilar, lo que ocasionaría finalmente una degeneración de las miofibrillas de él dependientes. Así se produciría una degeneración y posterior transformación fibrosa del vientre muscular en el que se ha formado un hematoma como consecuencia del trastorno hemorrágico subyacente.

El tratamiento de la miopatía hemofílica consiste en una oportuna kinesiterapia con objeto de estimular una hipertrofia compensadora por parte de la miofibrilla sana.

II.4. FRACTURAS

II.4.1. FRECUENCIA

Existe controversia con respecto a este tema. Para algunos autores las fracturas en la población hemofílica son infrecuentes^{5,8,9,171-177}, debido a que el hemofílico, conocedor de la gravedad de su enfermedad, lleva generalmente un tipo de vida de relativa tranquilidad evitando todo aquella actividad de la vida de relación, que comporte riesgo o peligro para su integridad física.

A esta idea se oponen ABREU y cols.^{178,179}, que consideran que la frecuencia de las fracturas es mayor entre los hemofílicos que en el resto de la población, como consecuencia de la pérdida de movimientos causada por las artropatías hemofílicas que exponen a los huesos, a fuerzas de torsión y flexión; a la pobre función muscular; a la osteoporosis existente en los hemofílicos; al mayor número de traumatismos sufridos por hemofílicos debido a la libertad conferida por el tratamiento preventivo, y la mayor exposición a deportes y otras actividades de la vida diaria (accidentes de tráfico, laborales,...).

II.4.2. MECANISMO DE PRODUCCION

Las fracturas pueden ser el resultado de un traumatismo, a veces pequeño, debido a las razones expuestas, o patológicas, principalmente en casos de pseudotumores hemofílicos del fémur¹⁷³.

Por regla general, la lesión esquelética puede verificarse a continuación de un traumatismo grave de naturaleza espontánea o laboral, aunque la fractura en el paciente hemofílico, es la consecuencia directa de un traumatismo de modesta entidad⁹.

Se pueden distinguir tres grupos de fracturas en los pacientes hemofílicos⁵:

1. Aquellas que son resultado y consecuencia de un traumatismo grave.
2. Aquellas que resultan de un traumatismo de entidad difícilmente valorable, en cuyo caso, la hemofilia asume el significado del factor predisponente, en cuanto que por la artropatía se favorece por un lado al fenómeno de la osteoporosis, y por otro, la posibilidad de una más fácil tendencia a la fragilidad ósea.
3. Aquellas que se producen en zonas esqueléticas con profundas alteraciones estructurales de la trama ósea, tales como, hemorragia subperióstica o intraósea (pseudotumor hemofílico) o con grave osteoporosis en donde la acción traumática es tan

leve que puede pasar incluso inadvertida para el propio paciente.

II.4.3. LOCALIZACION

Teniendo en cuenta la aceptación por parte de algunos autores, de que la fractura en el paciente hemofílico puede ser la consecuencia de traumatismos poco importantes^{5,8,9,172-175} e incluso inadvertidos la localización de éstas, es habitualmente a nivel de la metafisis de los huesos largos, en la proximidad de la articulación con artropatía, con déficit de la función articular, hipotrofia muscular y osteoporosis¹⁷²⁻¹⁷⁵.

Estos dos hechos, limitación articular y osteoporosis, condicionan una mala respuesta a las solicitudes en rotación, especialmente en la rodilla, la cual al no poder absorber toda la fuerza, la trasmite a la región supracondílea del fémur dando como resultado una fractura espiroidea, que al fracturarse en la región central y a consecuencia del alto grado de osteoporosis se convierte en conminuta.

En la revisión bibliográfica de las principales series mundiales, aparece la fractura de fémur como la más frecuente, hasta el extremo de representar el 50% de todas las estadísticas^{5,8,171}.

Concluyendo, el hecho de que en los pacientes hemofílicos las fracturas se localicen habitualmente a nivel de la metafisis de los huesos largos, en la proximidad de la articulación con artropatía, con déficit de la función articular, hipotrofia muscular, osteoporosis,... lleva

a autores como AHLBERG y NILLSON^{180,181} y ABREU^{178,179}, a considerar estas lesiones como fracturas patológicas. TRUETA¹⁸² considera las fracturas del hemofílico como patológicas a partir del hecho de que la alteración de la estructura ósea en el sentido de la osteoporosis puede favorecer la aparición de fracturas.

Por el contrario BONI⁵, después de realizar un estudio analítico en pacientes hemofílicos fracturados, referido a los antecedentes del momento traumático, concluye que sólo puede hablarse de fractura patológica en casos concretos. Estos serían, las fracturas que se producen en zonas esqueléticas con profundas alteraciones estructurales de la estructura ósea, tales como hemorragia subperióstica o intraósea (pseudotumor hemofílico) o con grave osteoporosis, en donde la acción traumática es tan leve que puede pasar incluso desapercibida para el propio paciente.

II.4.4. CLINICA

Para la mayoría de los autores la sintomatología clínica de los pacientes hemofílicos afectados de fractura ósea es del todo superponible con la que se encuentra en cualquier otro paciente que sufre un traumatismo con alteración de la continuidad de la trama ósea; aunque en los primeros la importancia del hematoma instaurado y su volumen esta estrictamente ligado a la gravedad de la enfermedad hemofílica y a la entidad del traumatismo^{5,9,179}.

II.4.5. TRATAMIENTO

II.4.5.1. CONCEPTO

El aspecto fundamental que debe considerarse en el manejo de las lesiones óseas de los pacientes hemofílicos, viene representado por la necesidad de instaurar inmediatamente un tratamiento hematológico y ortopédico de manera coordinada.

El objetivo inmediato, debe ser, conseguir una buena hemostasia para favorecer la formación del coágulo en el foco de fractura. El coágulo constituye el elemento esencial para la formación del callo óseo, impidiendo al mismo tiempo el posterior aumento del hematoma, que podría ser la causa de graves complicaciones como la necrosis del tejido blando con exposición del foco de fractura y su fistulización, formación del pseudotumor hemofílico, retardo de la consolidación o pseudoartrosis.

El control de la hemorragia es generalmente susceptible a la administración precoz y a dosis adecuada del factor carente, de tal modo que se obtenga una tasa de actividad plasmática mínima en torno al 30-40%, manteniéndolo al menos 3-4 días después de la reducción de la fractura, asociando la administración de ácido E-amino caproico o dosis equivalentes de ácido tranexámico (AMCHA, a dosis de 0,5 u/kg de peso) durante al menos 30 días después de la reducción de la fractura⁶.

La administración de fármacos de acción antifibrinolítica es de gran importancia, según la experiencia de BONI y cols.⁵, por cuanto:

- Se favorece, en un primer momento, el mantenimiento del coagulo.
- Se limita la acción fibrinolítica sostenida en el hemofílico por las elevadas concentraciones de activador del plasminógeno y la mayor liberación de enzimas proteolíticas, que podrían limitar, retardar o incluso anular el proceso de consolidación.
- Se estimula la acción del plasma y hemoderivados.
- Se reduce la posibilidad de que el paciente hemofílico cree factores inmunológicos inhibidores de los factores VIII y IX; eventualidad que aunque siempre puede aparecer, no parece claro como se puede prevenir.

Reiteramos, por fin, la necesidad de administrar concentrados de hematíes, en los casos que sea necesario normalizar hemoglobina y hematocrito, en particular en aquellas fracturas con un hematoma que provoque una anemización del traumatizado. Obtenida la hemostasia, debemos establecer las indicaciones ortopédicas de las fracturas, que en ningún caso difieren de los principios generales que regulan el tratamiento de las lesiones traumáticas del esqueleto¹⁷².

La reducción de la fractura puede obtenerse:

- de manera incruenta, mediante maniobras externas o mediante

tracción transesquelética de algún miembro y,
- de manera quirúrgica, con reducción de fragmentos y osteosíntesis.

En todos los casos se ha de buscar el mejor resultado funcional posible para cada tipo de fractura, teniendo en cuenta que una buena reducción morfológica de la fractura es fundamental para conseguir un buen resultado funcional; y que si esto no se puede obtener de manera incruenta, sería necesario un tratamiento cruento con reducción y osteosíntesis mediante placas, tornillos o clavos intramedulares, según las características de cada fractura.

El tratamiento correcto, tanto hematológico como ortopédico, permite una rápida consolidación, aunque el callo óseo, en particular el perióstico, no es excesivamente abundante.

La formación de callo perióstico y su distribución^{174,175,182}, esta en relación con el tipo de fractura, con el desplazamiento de los fragmentos, con la entidad del cizallamiento perióstico, con el volumen del coágulo, y por supuesto con la calidad de la reducción de la fractura.

BONI y cols.⁵ encontraron una escasa formación de callo perióstico en fracturas tratadas precozmente, suficientemente reducidas, mientras que por el contrario, hallaron abundante formación de callo perióstico en fracturas reducidas con una cierta aproximación.

Por lo tanto, en los pacientes hemofílicos, a la hora de

valorar la consolidación de una fractura, es tan importante el juicio clínico como el aspecto radiológico. La buena alineación de los fragmentos, aún cuando exista una separación evidente entre los mismos, permite obtener una buena consolidación.

Un aspecto interesante de las fracturas de los pacientes hemofílicos es la renovación estructural, con una buena remodelación del segmento esquelético^{174,175}.

Otro aspecto peculiar del proceso de consolidación se encuentra en la importancia del tratamiento rehabilitador en la evolución de la fractura⁵⁻⁸.

II.4.5.2. PRINCIPIOS GENERALES

En el tratamiento de las fracturas en los pacientes hemofílicos deben distinguirse tres fases:

1. Normalización del proceso de coagulación, debiéndose obtener rápidamente el coágulo del hematoma, y favorecer el inicio del proceso de reparación de la fractura.
2. Continuar con el tratamiento hemostático, asociando fármacos de acción antifibrinolítica, y si es necesario, concentrado de hematies en los días siguientes a la reducción de la fractura, en relación con la gravedad de la enfermedad hemofílica y de la entidad anatomopatológica de la fractura producida.

3. Proceder mediante métodos incruentos o cruentos, al tratamiento de la fractura, reduciéndola y aproximando los extremos óseos para conseguir una buena estabilidad.

II.4.5.3. TRATAMIENTO MEDICO

II.4.5.3.1. Tratamiento sustitutivo

El control de la hemorragia a partir de la obtención de una hemostasia adecuada, es el primer objetivo del tratamiento médico.

Como ya se ha comentado en apartados anteriores, la hemostasia se logra actualmente por la sustitución del factor deficitario, usando concentrados del factor obtenidos a partir de plasma fresco congelado. Antes de su utilización, una adecuada terapia de sustitución suponía una sobrecarga circulatoria, y los procedimientos quirúrgicos eran imposibles.

La dosis que se necesita para sustituir el déficit del factor se calcula en base al peso del paciente y al volumen plasmático. Por definición, una unidad internacional de FVIII o FIX es la cantidad de actividad que se encuentra en 1 ml. de plasma fresco. Para simplificar los cálculos, se asume que hay un equilibrio entre la sangre circulante y el fluido extracelular y que una unidad de factor por Kg de peso, elevará el nivel en plasma del factor en un 2% en el caso del FVIII y en 1% en el del FIX; y esta diferencia se debe a la gran cantidad de FIX que pasa al

espacio extravascular.

La dosis de mantenimiento se calculará según el nivel en plasma del FVIII que se desea, la gravedad del episodio hemorrágico, el tiempo que se necesita el tratamiento de sustitución, y la vida media del factor transfundido que se calcula con una transfusión de prueba en la que se hacen determinaciones seriadas del nivel de FVIII para establecer como disminuyen después de su administración. En un paciente que no está sangrando, la vida media biológica del FVIII es de 6 a 12 horas, mientras que la del FIX es de 8 a 18 horas. Sin embargo, las dosis de FVIII pueden ser ocasionalmente repetidas cada 8 horas y las del FIX cada 12 horas para mantener los niveles plasmáticos deseados, aunque generalmente el ritmo que se mantiene es cada 12 horas en el primer caso, y cada 24 horas en el segundo.

ABILGAARD⁵⁶ estableció que para el control de las hemorragias postfractura, niveles del 40-50% logran la hemostasia y proporcionan una protección durante 24 horas. Esta terapia puede repetirse a las 24-48 horas si la hemorragia no esta controlada. Sin embargo, una sola dosis combinada con la inmovilización y la falta de carga, puede ser suficiente para aliviar el dolor y restaurar la movilidad, considerándose adecuados niveles entre el 30 y el 40%.

Básicamente, es necesario mantener una cobertura transfusional de factor antihemofílico para mantener el nivel de factor

VIII o IX en 30-40% durante 4-5 días y una correcta y total inmovilización de la fractura, y hasta 2 ó 3 semanas en fracturas abiertas y graves o aquellas en que sea imperativo un tratamiento quirúrgico. El tratamiento debe continuarse el tiempo necesario para estabilizar la fractura; esto a su vez depende de la eficacia del tratamiento local⁶, así como de que la hemorragia postfractura sea considerada leve, moderada o severa⁸.

II.4.5.3.2. Tratamiento analgésico

Los analgésicos han constituido una parte importante en el tratamiento de los hemofílicos. Una de las dificultades es la tolerancia a los mismos y a que hay que evitar aquellas que producen diátesis hemorrágicas secundarias.

Los analgésicos deben además ser el complemento a otras medidas antiálgicas, tales como las férulas de inmovilización y las punciones evacuadoras del hematoma.

Los analgésicos que pueden ser utilizados en los hemofílicos son: - Paracetamol (Acetaminofen): es un derivado de la fenacetina que parece no tener el efecto nefrotóxico del producto originario. No tiene efecto alguno sobre las paredes intestinales ni sobre la coagulación y es el analgésico preferido para pacientes con trastornos hemorrágicos.

- Dehidrocodeína: es más potente que el anterior y es un buen

analgésico tras una hemartrosis aguda o una intensa hemorragia muscular. No afecta a la coagulación, ni causa estreñimiento como la codeína.

- Pentazocina: es menos susceptible de causar dependencia que las medicaciones derivadas de la morfina. Es muy eficaz en pacientes con dolor crónico y hemorragia aguda.

- Morfina y derivados: son analgésicos muy potentes, y deben usarse con discreción, ya que pueden causar adicción. Tienen como efecto secundario el deprimir la respiración. Se incluyen en este grupo: petidina, meperidina, dextromoramida, dipipanona, levarfano y metadona.

Otros analgésicos como el ácido mefanámico y el acetil salicílico o derivados, nunca deben ser utilizados, pues causan hemorragias digestivas⁶.

En la unidad donde se ha realizado este estudio, se recomienda la siguiente pauta analgésica:

- Dolor de mediana intensidad: Acetaminofen o Propoxifeno
- Dolor de gran intensidad: Codeína o Pentazocina
- Dolor muy intenso: Meperidina
- Efecto analgésico / antiinflamatorio: Azopropanona

II.4.5.3.3. Tratamiento antiinflamatorio

Los antiinflamatorios, productos de uso común en las

enfermedades reumáticas, tales como fenilbutazona, indometacina y oxifenibutazona, causan a menudo irritación de las paredes intestinales y hemorragias.

La prednisona y prednisolona son hormonas esteroideas que a veces son útiles para disminuir la inflamación de las articulaciones después de una hemorragia, disminuyendo la frecuencia y duración del dolor.

Debido a posibles efectos secundarios, deben utilizarse con estricto control, aunque en la práctica raramente se utilizan⁷⁴.

Aunque algunos autores señalan que las drogas antiinflamatorias tienen un efecto adverso sobre la agregación plaquetaria y por tanto contraindican su uso en los trastornos de la coagulación⁶⁰, otros han utilizado indometacina sin efectos colaterales⁵⁰.

II.4.5.3.4. Punción evacuadora

Teniendo en cuenta que la presencia de sangre en un foco de fractura es dañina, parece lógico extraerla. En las hemorragias pequeñas, la sangre es rápidamente absorbida, pero en las más severas llevan varias semanas de tiempo hasta su completa reabsorción.

Por ello, la aspiración puede minimizar el daño articular y acortar el periodo de incapacidad⁵¹.

La decisión de aspirar o no, depende de varios factores, tales como el tamaño, el tiempo transcurrido desde el inicio del

sangrado y la adecuada respuesta al tratamiento sustitutivo⁵¹. En cualquier caso, la tumefacción debe ser sustancial y con la piel a tensión.

II.4.5.4. TRATAMIENTO ORTOPEDICO

Los avances en el tratamiento sustitutivo con los concentrados del plasma o preparados liofilizados en el paciente hemofílico, han modificado favorablemente el pronóstico vital de esta enfermedad, dando lugar a una transformación de enfermedad hematológica en enfermedad ortopédica^{5,172}.

El tratamiento ortopédico de las fracturas en los pacientes hemofílicos, consiguiendo una adecuada terapia sustitutiva, es similar al de los pacientes no hemofílicos y no es necesario modificar las técnicas quirúrgicas^{6,173}.

El tratamiento ortopédico estará encaminado a realizar una completa inmovilización del segmento fracturado, inicialmente con una férula bien moldeada y acolchada, permitiendo una contención segura y sin riesgos de compresión⁶.

Tras la inmovilización del miembro afecto con una férula, y pasados entre cuatro y siete días, con objeto de que se produzca una disminución del estado inflamatorio del mismo, se puede llevar a cabo

una inmovilización con un yeso completo, circular, como en los pacientes no hemofílicos. No obstante, deben ser rigurosamente observados para evitar las complicaciones derivadas de la compresión de la inmovilización, que puede llegar a exigir tratamiento quirúrgico urgente para aliviar la tensión sobre vasos sanguíneos y nervios.

Durante la fase aguda del cuadro, debe tratarse aparte de las medidas ortopédicas conservadoras como inmovilización, compresión local, hielo, aspiración (cuando esté indicada), con cobertura del factor carente, manteniendo niveles sanguíneos entre el 70 y 100%, evitando que la actividad del factor se encuentre por debajo del 30%¹⁷⁸.

Cuando se procede a la manipulación de la inmovilización del miembro fracturado, con objeto de cambio o retirada definitiva de vendaje, debe tomarse la precaución de aumentar entre un 10 y un 15% los niveles de factor carente, al objeto de evitar nuevos episodios de sangrado.

En los casos en los que no es posible llevar a cabo un tratamiento ortopédico conservador, o cuando este fracasa, está indicado el tratamiento ortopédico quirúrgico que debe regirse por dos principios fundamentales^{4-9,178,182}:

1. Estar encaminado a prevenir deformidades y restaurar la función del miembro afecto.
2. Control o disminución de la hemorragia producida a nivel local.

Las técnicas quirúrgicas empleadas por los cirujanos ortopédicos, son similares a las utilizadas en el tratamiento de las fracturas en pacientes no hemofílicos, si bien, deben de observar algunas premisas a tener en cuenta:

- La posición de las otras articulaciones de la misma extremidad afectada.
- La capacidad neuromuscular que controla el segmento óseo sobre el que se va a intervenir, para no sólo mantener la corrección que se pretende lograr, sino también la posibilidad de corregir una posible deformidad residual pre-existente.
- Que a nivel de los tejidos blandos, se producen lesiones musculares y nerviosas, que de no ser bien tratadas pueden dar lugar a contracturas y deformidades.
- Que a nivel articular, se producen lesiones que dan lugar a sinovitis crónicas, atrofas, quistes subcondrales, que producen destrucción cartilaginosa y alteraciones de la alineación.

El uso de una terapia sustitutiva adecuada durante el procedimiento quirúrgico es fundamental para el éxito de la misma, y por ello es necesario una titulación exacta de los niveles prequirúrgicos y durante todo el postoperatorio, así como la investigación rutinaria de anticuerpos contra estos factores.

Aunque actualmente es un criterio en revisión, y los

nuevos tratamientos hematológicos permiten la consideración particular de cada caso, la presencia de anticuerpos (pacientes con inhibidores) es una contraindicación absoluta para cualquier tipo de intervención electiva⁵⁻⁸; esto es debido a que destruyen la actividad del factor administrado, lo que imposibilita la obtención de unos niveles de factor adecuados, lo que ha sido confirmado en toda la bibliografía mundial, como la base del éxito terapéutico^{172,178}.

Cuando sea necesario intervenir quirúrgicamente las fracturas de los pacientes hemofílicos, usaremos los métodos y técnicas habituales en cirugía ortopédica, tratando de hacer la corrección en un sólo tiempo, y evitar, siempre que sea posible las reintervenciones. Se considera imprescindible realizar una disección cuidadosa de tejidos, usando un campo limpio de sangre con torniquete neumático y logrando una hemostasia correcta con ligaduras vasculares, procurando no dejar espacios muertos.

El uso o no de electrocoagulación durante la cirugía de estos pacientes, ha sido un tema debatido entre los cirujanos que operan hemofílicos, por el peligro teórico de un nuevo sangrado alrededor de los 12 días, cuando cae la costra de la coagulación. Si bien esto es así, a los 12 días el paciente aún está bajo cobertura transfusional postoperatorio y con niveles altos que evitarían un sangrado anormal; además, en el supuesto de que la costra calga en ese tiempo, los focos vasculares ya estarán cerrados y cicatrizados, por lo que es raro que se

produzca un sangrado a este nivel.

La piel debe ser suturada cuando sea posible con sutura continua que es más hemostática. Las heridas o lesiones de partes blandas, requieren un tratamiento quirúrgico similar al de un no hemofílico en cuanto a técnica quirúrgica, pero la cobertura transfusional debe ser mantenida desde antes de proceder quirúrgicamente, hasta ocho o diez días, en que ocurre la cicatrización, a niveles mayores del 30%, para ir disminuyendo progresivamente en un plazo de dos a tres semanas.

Deben evitarse los drenajes abiertos y las transfusiones inútiles. En grandes operaciones, muy sangrantes sólo debe utilizarse durante 24-48 horas drenajes de succión, tipo Redón.

La tracción esquelética puede ser realizada con éxito, aunque debe ser evitada, principalmente por las lesiones cutáneas, y exigirá un mayor periodo de administración del factor de coagulación carente⁷.

La reducción quirúrgica de las fracturas, debe realizarse con fijación interna¹⁷⁸, ya que puede reducir la posibilidad de retardo en la consolidación, y las malas alineaciones asociadas. Puede llevarse a cabo después de una evaluación de niveles de los factores de coagulación y su corrección, de modo que al iniciar la operación, la actividad del factor carente se encuentre entre el 70 y el 100%¹⁸⁰.

La osteosíntesis "*ad minimun*", no se considera indicada en estos pacientes, puesto que el paciente no se beneficia de los riesgos que todo acto quirúrgico conlleva, al no reportar estabilidad suficiente y requerir la colocación de un yeso⁷.

Al terminar la intervención quirúrgica, se recomienda inmovilización con un grueso vendaje compresivo que debe mantenerse por un periodo mayor al que se requiere con igual técnica quirúrgica en un paciente normal.

Resumiendo, se puede afirmar, tras una revisión de la bibliografía mundial referida al tratamiento de fracturas en pacientes hemofílicos, que la buena situación hematológica del paciente hemofílico que se puede conseguir en la actualidad, y con la finalidad de evitar el deterioro articular progresivo por una inmovilización prolongada, se recomienda en el paciente hemofílico adulto, al igual que ya señalara DUTHIE¹⁴⁸, la osteosíntesis, ya sea mediante la osteotaxia si existen complicaciones de las partes blandas, o mediante implantes si las condiciones son favorables, reservando las inmovilizaciones con yeso para fracturas estables o que se presenten en pacientes jóvenes. Sin embargo, AHLBERG y NILSSON^{180,181} están en desacuerdo con esto, y son partidarios de la realización de tratamientos conservadores en todos los pacientes hemofílicos.

En niños, tanto con o sin mínimo grado de artropatía, en

términos generales, se tiende a optar por métodos ortopédicos conservadores^{7,179}.

II.4.5.5. TRATAMIENTO REHABILITADOR

Deben realizarse ejercicios activos tan pronto como sean posibles, y sólo abandonarlos cuando la *restitutio ad integrum* sea un hecho, con el fin de prevenir la atrofia muscular^{85,84}.

Se deben evitar las contracturas articulares, a veces mediante la asociación de férulas u ortesis⁸¹.

El tratamiento rehabilitador se lleva a cabo mediante estadios consecutivos, pasando de uno a otro dependiendo de la existencia o no de mejoría.

El estadio del movimiento, es iniciado con ejercicios isométricos, de forma que una vez que el tono muscular mejora y la fuerza llega a grado 3 (contra resistencia), la inmovilización puede ser retirada⁸⁰.

Después se pasará a hidroterapia, para incrementar el grado de movilidad y mejorar la potencia muscular, de forma que siempre que la mejoría sea objetiva, evitará posteriores correcciones quirúrgicas⁸⁰.

Todo tipo de medidas fisioterapéuticas (técnicas de movilización manual, tales como tracciones, entrenamiento funcional,...) y todos los tipos de aplicaciones fisiotécnicas (bolsas de hielo, ultrasonidos, onda corta intermitente,...) pueden ser usados , siempre bajo protección de la dosis adecuada de FVIII o FIX^{72,75}.

En resumen, el tratamiento rehabilitador debe ser considerado como uno de los pilares de tratamiento del paciente hemofílico encaminado a favorecer los resultados ortopédicos, Incruentos o cruentos, mediante el mantenimiento de la función muscular, acortamiento de los periodos de inmovilización y el favorecimiento de los resultados quirúrgicos⁹.

II.4.5.6. EVOLUCION

Se ha observado que a pesar de ser pacientes con tendencia al sangrado acentuado, la evolución de las fracturas suele ser semejante a las de los sujetos no hemofílicos, lográndose la consolidación en el tiempo previsto^{5,6,9}.

Las fracturas en los pacientes hemofílicos consolidan como las demás fracturas, dentro de los plazos normales y con una evolución habitualmente sin complicaciones^{7,8,178}.

No hay acuerdo entre los autores respecto al tipo de callo óseo que se forma; mientras que para ABREU es un callo óseo firme que

permite un tratamiento fisioterápico lo más precoz posible que evita el agravamiento de la rigidez articular, osteoporosis y atrofias musculares presentes en los hemofílicos e incrementadas por la inmovilización¹⁷⁹, para TRUETA hay una aceleración de la osteogénesis en el hemofílico, debido a la consistencia gelatinosa que adquiere el hematoma, lo que facilitaría la penetración de los vasos procedentes de los tejidos blandos para la formación del callo¹⁸².

Si bien las diferencias de las fracturas entre pacientes hemofílicos y no hemofílicos, pueden venir condicionadas por la edad, grado de artropatía, estructura del aparato locomotor, etc. e incidir en la anatomía patológica, fisiopatología formación del callo y tratamiento, se puede concluir que si la fractura es correctamente tratada evoluciona sin lugar a dudas a la consolidación.

II.4.5.7. COMPLICACIONES

Aunque puede haber diferencias con los no hemofílicos estas no son significativas y son debidas a compresiones vasculo-nerviosas por la existencia de hematomas importantes⁷. Esto obliga a mantener una mayor vigilancia y a adoptar medidas oportunas y enérgicas del tipo de apertura de yesos, tracciones, desbridamiento aponeurótico en antebrazo y tibia etc.

Básicamente, las complicaciones de las fracturas en los pacientes hemofílicos vienen dadas por el excesivo sangrado a nivel del foco de fractura, que puede dar lugar a⁶:

- En tejidos blandos, músculos que si no son bien tratados darán lugar a contracturas y deformidades, o nervios, que pueden producir contracturas al actuar sobre un grupo muscular.
- En la articulación, dando lugar a sinovitis crónicas y atrofas, quistes subcondrales con destrucción del cartílago y alteraciones de alineamiento.
- En los huesos, dando lugar a quistes, osteoporosis y fracturas.
- Formando pseudotumores, sumamente graves y casi siempre de tratamiento quirúrgico.

III

OBJETIVOS

Se pretende completar un estudio de las fracturas producidas en una población de hemofílicos desde el punto de vista de su frecuencia, sus características, tratamiento y complicaciones, para establecer la influencia real del trastorno coagulativo y sus implicaciones clínicas en la producción de las mismas.

Se pretenden cubrir los siguientes objetivos específicos:

1. Describir la frecuencia de las fracturas en la población de hemofílicos de la Unidad de Hemofilia de la Paz de Madrid en cuanto a sus características (etiología, mecanismo de producción, localización y clínica) y las del cuadro hematológico (tipo de hemofilia, severidad de la misma, situación inmunológica y musculoesquelética previas).
2. Determinar la relación entre las características de la fractura, en función de la severidad del cuadro hemorrágico y la afectación musculoesquelética previa.
3. Descripción del tipo de tratamiento, sustitutivo y ortopédico, y su relación con la situación musculoesquelética previa y la existencia o no de complicaciones.

4. Determinar las complicaciones de las fracturas en relación con la severidad de la hemofilia, la situación musculoesquelética previa y el tratamiento realizado.
5. Analizar los resultados del tratamiento integral (sustitutivo y ortopédico) y sus posibles relaciones con la gravedad del cuadro, la afectación musculoesquelética previa y la etiología.

IV

MATERIAL Y METODO

IV.1. POBLACION EN ESTUDIO

La población diana considerada para realizar este estudio ha sido la totalidad de pacientes censados en la Unidad de Coagulopatías Congénitas del Hospital "La Paz" de Madrid. La población accesible incluida en este trabajo ha sido la totalidad de pacientes afectos de coagulopatías congénitas que han sido vistas en dicha Unidad.

Los criterios de inclusión de los pacientes en el protocolo de estudio fueron los siguientes:

- Pacientes diagnosticados de Hemofilia A ó B, mediante la clínica y las correspondientes pruebas de laboratorio (tiempo de hemorragia, recuento plaquetario, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial y tiempo de trombina).
- Presencia de incongruencia ósea (fractura) diagnosticada clínica y radiológicamente; y posibilidad de seguimiento de los resultados durante, al menos, dos años.

Así tenemos, que la totalidad de coagulopatías congénitas censadas en la Unidad de Hemofilia de La Paz es de 1.497, de las cuales, 895 son hemofilias. Se encontraron un total de 65 fracturas, de las que 49 correspondían a pacientes con sangrado habitual, hemofílicos; y el

resto, 16 a pacientes con hemorragias poco frecuentes: enfermedad de Von Willebrand (13 casos), déficit de FVII (2 casos), déficit de FXI (1 caso). De los 49 casos correspondientes a pacientes hemofílicos se rechazaron 5, por no cumplir el criterio de seguimiento de al menos dos años en la unidad.

IV.2. FACTORES DE ESTUDIO

Se han considerado las siguientes variables:

- 1)** Variables relativas a la situación hematológica e inmunológica de los pacientes con objeto de valorar la posible influencia de estos en las fracturas. Estas son: tipo de hemofilia, severidad de la misma y existencia de inhibidores específicos.
- 2)** Variable relativa a la situación musculoesquelética previa de los pacientes por considerar que la afectación crónica del aparato locomotor supone un desequilibrio biomecánico que puede facilitar la aparición de fracturas.
- 3)** Variables relativas a las características de la fractura. Hemos considerado los parámetros habitualmente descritos en los trabajos relativos a fracturas en la población en general, esto es: etiología, mecanismo de producción, clínica y localización.
- 4)** Variables relacionadas con el tipo de tratamiento. Se han tenido en cuenta, a partir de las premisas básicas encontradas en la literatura revisada: el tratamiento médico ortopédico (conservador y quirúrgico) y el tratamiento sustitutivo propio de esta patología, así como la precocidad de instauración y la duración de este último, además de la existencia de complicaciones y el resultado final del tratamiento integral

(conservador y sustitutivo).

IV.3. FUENTES DE INFORMACION

Los datos relativos a aspectos patológicos se han extraído de las historias clínicas de los pacientes; los referentes al censo, de la Asociación Española de Hemofilia, y cuando se ha considerado necesario, por entrevista personal. En todos los casos se pudo obtener la información necesaria.

IV.4. DURACION DEL ESTUDIO

Las fechas de los primeros datos que se encontraron corresponden a las de la creación de la citada unidad, en enero de 1975, aunque ya era funcionante desde 1968, recogándose datos hasta diciembre de 1993. En todos los casos se pudo encontrar toda la información necesaria.

IV.5. ANALISIS DE LOS DATOS

IV.5.1. PROCESAMIENTO DE LOS DATOS

Una vez escogidas las variables se procedió a su estudio. Con el fin de homogeneizar los datos que aparecían en las historias se ajustaron los mismos a diferentes baremos y clasificaciones recomendadas para obtener las categorías de cada variables; en el caso de las variables relativas a la fractura se utilizaron los mismos que para la población general.

A continuación se detallan las variables en estudio y como se ha llevado a cabo la categorización de las mismas.

IV.5.1.1. VARIABLES REFERIDAS A LA SITUACIÓN HEMATOLÓGICA E INMUNOLÓGICA

A) Tipo de coagulopatía.

Como ya se ha descrito en el apartado II.1.7, las pruebas de laboratorio son de gran importancia para precisar el diagnóstico de hemofilia, y establecer si se trata de una deficiencia de factor VIII o de factor IX.

En la unidad de coagulopatías congénitas donde se ha

realizado el estudio se llevan a cabo pruebas de laboratorio selectivas para detectar la función plaquetaria y vascular (tiempo de hemorragia y recuento de plaquetas) y pruebas diagnósticas para detectar el estado de la coagulación sanguínea (tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial y tiempo de trombina). El diagnóstico definitivo se lleva a cabo mediante identificación y clasificación de la actividad coagulante del factor carente.

Se considera Hemofilia A al déficit del FVIII y Hemofilia B al déficit del FIX.

B) Grado de severidad de la coagulopatía.

La hemofilia se presenta clínicamente con distinta Intensidad, en relación con el nivel de factor circulante, como ya se ha visto en el apartado II.1.8.

El método utilizado para determinar el grado de severidad es el Coagulativo en un tiempo, permitiendo según el grado de deficiencia, la clasificación de la severidad. Así tenemos las siguientes categorías:

- Hemofilia Severa <1 U/dl
- Hemofilia Moderada 1-5 U/dl
- Hemofilia Leve >5 U/dl

C) Exclusión de inhibidores.

La presencia de anticuerpos contra el factor deficiente es

una grave complicación que como ya se ha tratado en el apartado II.2.4.1. obliga a un manejo terapéutico distinto del caso, oscureciendo su pronóstico.

La exclusión de inhibidores se realiza en el momento del diagnóstico, periódicamente, y especialmente antes de realizar procedimientos invasivos. El método utilizado para su estudio es el desarrollado por KASPER^{7*}, expresado en unidades Bethesda.

D) Situación Serológica.

En el apartado II.2.4.2 se ha hecho mención del gran aumento de exposición a virus como una complicación de la moderna terapia antihemofílica a base de concentrados de factores coagulantes.

Se realizan las técnicas de diagnóstico habituales, que van desde rutinarias bioquímicas de la función hepática hasta la detección de marcadores de los distintos tipos de hepatitis mediante técnicas inmunoenzimáticas (ELISA), de radioinmunoanálisis (RIA) o de enzimoimmunoensayo (RIBA).

Para la detección precoz en plasma del virus de la hepatitis C se utiliza la técnica de la reacción de polimerasa en cadena (PCR).

Otra de las complicaciones del tratamiento sustitutivo con concentrados de factores de la coagulación es la exposición al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) al que ya se ha referido en el apartado II.2.4.2.2. La presencia de marcadores inmunológicos para el VIH

se determinan mediante técnicas de ELISA, confirmándose mediante la técnica de Western Blot. Los pacientes son estudiados dos veces al año, o siempre que se considere necesario, para valorar posibles seroconversiones.

IV.5.1.2. Variable relativa a la situación musculoesquelética previa.

Se ajustaron los datos de las historias clínicas al baremo recomendado por el Comité de Ortopedas Expertos de la Federación Mundial de Hemofilia (COE-FMN), que incluye los siguientes parámetros:

- intensidad del dolor,
- hemartrosis,
- clínica y
- radiología.

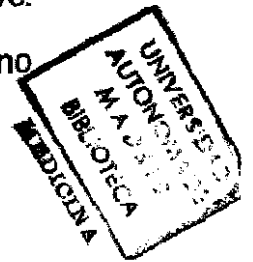
A continuación se detalla la valoración que el Comité de Ortopedas Expertos de la Federación Mundial de Hemofilia establece para cada uno de los citados parámetros, que hacen referencia a cada articulación individualizada de la anatomía.

Intensidad del dolor

Esta medición se llevo a cabo ajustando los datos de la historia clínica y de la exploración clínica al baremo recomendado por

dicho Comité que distingue 4 grados de 0 a tres puntos. Esto es :

- 0: No dolor. No déficit funcional. No uso de analgésicos
- 1: Dolor ligero. No interfiere con la vida laboral ni con la actividades de la vida cotidiana (AVC).
- 2: Dolor moderado. Interferencia parcial u ocasional con el trabajo o con la AVC. Necesidad de medicaciones no narcóticas. Puede requerir narcóticos ocasionalmente
- 3: Dolor severo : Interfiere con la ocupación laboral y con las AVC. Requiere frecuente uso de medicaciones narcóticas y no narcóticas



Hemartrosis

Desde el comienzo del funcionamiento de la Unidad de Hemofilia se clasificaron las hemartrosis en leves, moderadas y severas, según los siguientes parámetros:

- Leves: No afectan apenas la función articular y ceden con una única inyección de concentrados.
- Moderadas: Disminuyen ligeramente la movilidad articular y necesitan como mínimo dos inyecciones de concentrados.
- Severas : Anulan prácticamente la movilidad, necesitando de reposo por el dolor y/o más de tres inyecciones de concentrados.

Para adaptar los datos de las historias clínicas y

exploraciones al baremo recomendado por el COE-FMH se hizo la siguiente conversión :

Hemartrosis leves y moderadas = Menores

Hemartrosis severas = Mayores

Así tenemos:

- Hemartrosis menor: dolor ligero, mínima inflamación, mínima restricción de movimiento. Se resuelve en 24 horas con tratamiento.
- Hemartrosis mayor: dolor, derrame, limitación de la movilidad. Fallo en responder a las 24 horas de iniciar el tratamiento.

El baremo final se obtiene según el número de hemartrosis menores y mayores en un año.

- 0: Ninguna hemartrosis en un año.
- 1: No mayores, 1-3 menores en un año.
- 2: 1-2 mayores ó 4-6 menores en un año.
- 3: 3 ó más mayores y/ó 7 ó más menores en un año.

Baremo clínico

Se adaptaron todos los datos a la clasificación clínica

recomendada por el COE-FMH, que está basada en una puntuación aditiva de 0 a 12, siendo 0 una articulación normal y 12 una articulación muy afectada. Una "S" significa que además hay sinovitis crónica clínicamente diagnosticada.

- Inflamación: 0 ó 2 + (S)
- Atrofia muscular: 0-1
- Deformida axial: 0-2
- Crepitación al mover: 0-1
- Grado de movilidad (GDM): 0-2
- Contractura en flexión ó extensión: 0-2

Las directrices para otorgar la puntuación más adecuada son las siguientes:

Inflamación:

- 0: No
- 2: Presente, (S): Añadida tras la puntuación si hay sinovitis crónica presente.

Atrofia muscular:

- 0: No o mínima (< 1 cm.)
- 1: Presente

Deformidad axial:

- 0: No
- 1: De 20° a 30° valgo a 5° varo

2: Más de 30° valgo o más de 5° varo

Crepitación al mover:

0: No

1: Presente

Grado de movilidad:

0: Pérdida del 10%

1: Pérdida del 10-33%

2: Pérdida de más 33%

Contractura en flexión/extensión:

0: Menor de 15°

2: Mayor de 15°

Inestabilidad:

0: No

1: Sí, pero si interferir con AVC ni requerir ortesis

2: Sí, creando déficit y requiere ortesis

Baremo radiológico

El Comité de Ortopedas Expertos de la Federación Mundial de Hemofilia (WFH) desde 1981, recomienda la clasificación radiológica diseñada por PETTERSON⁷⁸ y cols. en 1980, basada en una investigación retrospectiva en 54 pacientes con hemofilias A y B, vistos en el Centro Internacional de Entrenamiento y Tratamiento de Hemofilia en Malmö en Suecia.

La puntuación va de 0 a 13 puntos, correspondiendo 0 puntos a una articulación sana y 13 puntos a una articulación máximamente afectada.

Osteoporosis:

0: Ausente

1: Presente

Epífisis agrandadas:

0: Ausente

1: Presente

Superficie subcondral irregular:

0: Ausente

1: Parcialmente afectada

2: Totalmente afectada

Estrechamiento del espacio articular (EA):

0: Ausente

1: $EA > 1\text{mm}$

2: $EA < 1\text{mm}$

Formación de quistes subcondrales:

0: Ausente

1: < 1 quiste

2: > 1 quiste

Erosiones en los márgenes articulares:

0: Ausente

1: Presente

Incongruencias de la superficie articular:

0: Ausente

1: Ligera

2: Pronunciada

Deformidad articular (angulación y/o desplazamiento entre los extremos

óseos articulares):

0: Ausente

1: Ligera

2: Pronunciada

Aplicando los baremos detallados previamente, se han establecido para la variable situación musculoesquelética previa las siguientes categorías:

Excelente: 0-7 puntos

Buena: 8-15 puntos

Regular: 16-23

Mala: 24-31

IV.5.1.3. VARIABLES RELATIVAS A LA FRACTURA

A) Etiología

La fractura es la consecuencia de la aplicación de una fuerza externa al hueso que supera su resistencia y condiciona su solución de continuidad.

Se ha considerado en nuestro estudio la clasificación de LOPEZ-DURAN y cols¹⁸⁴ que consideran cuatro orígenes posibles para los traumatismos :

- a) Un movimiento incoordinado con caída desde la propia altura.
- b) La agresión por un objeto en movimiento, como una bala, que va a interceptar al organismo en una zona de su economía.
- c) La caída desde gran altura, en cuyo caso la energía liberada en el impacto va a ser muy grande, y es frecuente la lesión múltiple.

- d) El accidente de circulación a gran velocidad; aquí la energía liberada es también grande y el traumatismo es habitual.

Para simplificar y adecuar la clasificación de los datos recogidos de las historias clínicas se han considerado dos grupos:

Grupo I: Traumatismo de baja energía entre los que incluiríamos a las etiologías de los apartados a y b de la clasificación anterior.

Grupo II: Traumatismo de alta energía o de gran velocidad, en los que la energía liberada es muy grande y la lesión que produce es siempre extensa, afectando a múltiples estructuras. Aquí se incluirían los apartados c y d.

B) Mecanismo de producción

Se han adoptado los datos recogidos de las historias clínicas y exploraciones a la clasificación A.O. de las fracturas y así se han establecido los siguientes grupos :

Gupo I: FRACTURAS SIMPLES.

Fracturas caracterizadas por una solución de continuidad circunferencial unilineal de la diáfisis o de la metáfisis o por una solución de continuidad unilineal de una superficie articular. Las fracturas simples de

la diáfisis o de la metáfisis pueden ser espiroideas, oblicuas o transversas.

Grupo II: FRACTURAS MULTIFRAGMENTARIAS.

Cualquier fractura con uno o más fragmentos intermedios completamente separados. Se incluyen dentro de este grupo otros dos subgrupos:

Grupo II A: FRACTURAS EN CUÑA.

Son fracturas con uno o más fragmentos intermedios en la que después de reducida existe algún contacto entre los fragmentos principales. La cuña espiroidea o por flexión puede estar intacta o fragmentada.

Grupo II B: FRACTURAS COMPLEJAS.

Son fracturas con uno o más fragmentos intermedios, en las que después de reducidas no existe contacto entre los fragmentos principales, proximal y distal. Las fracturas complejas pueden ser espiroideas, segmentadas o irregulares.

Grupo III: FRACTURAS IMPACTADAS.

Aquellas que son estables y habitualmente simples de la metáfisis o de la epífisis en la que los fragmentos se hayan intactos.

Grupo IV: FRACTURAS EXTRARTICULARES.

Son las que no interesan a la superficie articular, pero pueden ser intracapsulares. Se incluyen en este grupo las fracturas apofisarias y metafisarias.

Grupo V: FRACTURAS ARTICULARES PARCIALES.

Estas fracturas afectan solamente una parte de la superficie articular mientras el resto de la misma mantiene la continuidad con la diáfisis; se subdividen en:

Grupo V A: POR CIZALLAMIENTO.

Fracturas resultantes de fuerzas de cizallamiento. La dirección es habitualmente longitudinal.

GRUPO V B: POR HUNDIMIENTO.

Es la fractura articular sin trazo longitudinal. El hundimiento puede ser central o periférico.

GRUPO V C: POR CIZALLAMIENTO Y HUNDIMIENTO.

Es la combinación de cizallamiento y de presión. Las superficies articulares están habitualmente disociadas.

GRUPO V D: POR HUNDIMIENTO MULTIFRAGMENTARIO.

Es la fractura en la que parte de la articulación esta hundida y los fragmentos están totalmente disociados.

GRUPO VI : FRACTURAS ARTICULARES COMPLETAS.

Son las fracturas en las que la superficie articular se haya interrumpida y completamente separada de la diáfisis. La gravedad de estas fracturas depende de que su trazo articular o metafisario sea simple o multifragmentario.

C) Clínica

La interrupción ósea va a producir una impotencia funcional absoluta cuando hay un desplazamiento de los fragmentos, y relativa cuando no hay un desplazamiento por tratarse de una fisura o de una fractura diafisaria. Junto a la impotencia funcional hay siempre dolor intenso y continuo que se exagera con los movimientos activos o pasivos; clásicamente se describía la crepitación interfragmentaria cuando se desplazan uno contra otro.

El dolor se origina por la irritación de las terminaciones nerviosas periósticas y musculares estimuladas por los extremos fracturarios. Puede ser tan intenso que llevan al accidentado a un cuadro de "shock" traumático (doloroso).

Se consideran los siguientes grados:

Grado 0: Dolor.

Grado I: Dolor más impotencia funcional.

Grado II: Dolor más impotencia funcional más crepitación interfragmentaria.

Grado III: "Shock" traumático.

D) Localización de la fractura

Los principios básicos de la clasificación de las fracturas son reflejo del método ideado por los miembros de la Orthopaedic

Trauma Association y se basan en las siguientes categorías:

1. Dos tipos de huesos
 - A. Huesos largos como el fémur, la tibia,...
 - B. Huesos planos como la escápula, las vertebras,...
2. Las fracturas de los huesos se dividen en dos subtipos:
 - A. Intraarticulares
 - B. Extrarticulares
3. La porción extraarticular a su vez se divide en tres partes principales:
 - A. Extremo proximal -metáfisis y cuello
 - B. Extremo distal -porción metafisaria
 - C. Diáfisis -dividida en tercios proximal, medial y distal
4. Las fracturas de los huesos planos se dividen en:
 - A. Articulares
 - B. Del cuerpo (extraarticulares)
5. Configuración de las fracturas
 - A. Para las fracturas diafisarias existen cuatro categorías:
 - a. Lineal
 - b. Conminuta
 - c. Segmentaria
 - d. Pérdida ósea
 - B. Para las fracturas lineales existen tres subtipos:
 - a. Transversas
 - b. Oblicuas

c. Espirales

C. Para las fracturas conminutas existen cuatro subtipos:

- a. Fragmentos en mariposa de menos del 50% del diámetro de la diáfisis
- b. Fragmentos en mariposa del 50% o más del diámetro de la diáfisis
- c. Conminución de menos del 50% del diámetro de la diáfisis
- d. Conminución del 50% o más del diámetro transversal

D. Las fracturas segmentarias se dividen en:

- a. A dos niveles
- b. A tres o más niveles
- c. Fisura con fragmento intramedular
- d. Conminuta con fragmento intramedular

E. Pérdida ósea

- a. < 50% del diámetro diafisario
- b. > 50% del diámetro diafisario
- c. Pérdida segmentaria

F. Para las fracturas articulares existen cuatro tipos:

- a. Lineal
- b. Conminuta
- c. Impactada
- d. Pérdida ósea

En este trabajo se ha decidido hacer una adaptación de la clasificación anteriormente referida, enfocada a una descripción topográfica de los datos recogidos de las historias clínicas revisadas. Así tenemos los siguientes grupos:

Grupo 1: Cabeza

Grupo 2: Columna: cervical, dorsal, lumbar y sacra.

Grupo 3: Extremidad Superior: hombro, brazo, antebrazo y mano

Grupo 4: Extremidad Inferior: cadera, muslo, pierna y pie

IV.5.1.4. VARIABLES RELATIVAS AL TRATAMIENTO

A) Momento de instauración del tratamiento

Se han establecido grupos en relación al tiempo transcurrido entre el accidente traumático y el comienzo de la instauración del tratamiento antihemofílico específico:

Grupo A: Antes de las 6 horas

Grupo B: Entre 6 y 12 horas.

Grupo C: Entre 12 y 24 horas.

Grupo D: Después de las primeras 24 horas.

B) Tratamiento antihemofílico específico

Se han establecido cinco grupos en relación a la duración del tratamiento con hemoderivados:

Grupo A : Sin tratamiento con hemoderivados.

Grupo B : Tratamiento durante 3 días.

Grupo C : Tratamiento durante 3 a 7 días.

Grupo D : Tratamiento durante 7 a 15 días.

Grupo E : Tratamiento durante 15 a 21 días.

C) Tratamiento ortopédico

Se ha utilizado la clasificación por códigos establecida por la Orthopaedic Trauma Association (OTA) que fué realizada en 1987-1988 por R.B. GUSTILO y los miembros de su equipo en el HENNEPIN COUNTY MEDICAL CENTER¹²⁵.

Los tratamientos se codifican según el ICD9-CM y los códigos de tratamiento del registro traumatológico. Son válidos tanto para lesiones que indican hospitalización como para aquellas que pueden ser atendidas ambulatoriamente.

Los tratamientos que recoge la citada clasificación son:

- Reducción cerrada - fractura
- Reducción cerrada - articulación
- Aspiración de líquido articular
- Inyección de cortisona
- Desbridamiento e irrigación
- Fijación externa
- Aguja de Kirschner

- Soporte humeral
- Soporte para antebrazo
- Soporte PTB ("patellar tendon bearing")
- Soporte de yeso
- Férula dorsal
- Férula volar
- Yeso cilíndrico
- Largo para el brazo
- Corto para el brazo
- Yeso largo para la pierna
- Yeso largo para la pierna apto para deambulación
- Yeso corto para la pierna
- Yeso corto para la pierna apto para deambulación

D) Complicaciones

Para recoger los datos obtenidos de las historias clínicas y establecer una clasificación que permitiese la integración de dichos datos de una manera congruente, se ha recurrido a la citada clasificación establecida por R.B. BUSTILO y aceptada por la ORTHOPAEDIC TRAUMA ASSOCIATION:

- Sepsis herida - superficial
- Sepsis herida - profunda
- Osteomielitis - aguda

- Osteomielitis - crónica
- Celulitis
- Infección del trayecto de inserción del clavo
- Retardo de consolidación
- No unión (pseudoartrosis)
- Defecto de la consolidación
- Pérdida de la reducción/angulación

Anterior

Posterior

Varo

Valgo

- Acortamiento
- Complicaciones articulares
- Artritis postraumática
- Anquilosis ósea
- Anquilosis fibrosa
- Adherencias
- Distrofia de Sudeck
- Herida por presión/úlceras de yeso
- Necrosis avascular
- Contractura
- Fallo del implante
- Déficit neurológico
- Insuficiencia vascular

IV.5.1.5. RESULTADOS DEL TRATAMIENTO INTEGRAL

Para esta clasificación se han utilizado las listas de Actividades de la Vida Cotidiana (AVC), que a continuación se detallan:

LISTA DE AVC: extremidad superior

- | | |
|---------------------------|---|
| 1. Lavarse cara y cabello | 8. Alcanzar una estantería alta (con ambas manos) |
| 2. Cepillarse los dientes | 9. Empujar una puerta de emergencia |
| 3. Anudarse los zapatos | 10. Higiene personal |
| 4. Ponerse el cinturón | 11. Levantar <8kg |
| 5. Escurrir una toalla | 12. Levantar 8-20 kg |
| 6. Lanzar una pelota | 13. Levantar >20 kg |
| 7. Hacerse la cama | |

LISTA DE AVC: extremidad inferior

- | | |
|---|---|
| 14. Caminar | 21. Ponerse de pie desde la posición cunclillas |
| 15. Correr | 22. Ponerse de pie desde la posición tumbada |
| 16. Levantarse desde la
posición sentado | 23. Funciones sexuales |
| 17. Subir escaleras | 24. Coger algo que está en el suelo |
| 18. Bajar escaleras | 25. Levantar <8 kg |
| 19. Vestirse | 26. Levantar 8-20 kg |
| 20. Entrar-Salir
del coche | 27. Levantar >20 kg |

Se han creado unas escalas "ad hoc" de puntuación que a continuación detallamos; en ellas se establece un mínimo de un punto y un máximo de cinco para cada una de ellas.

Escala 1- Dolor

- Sin dolor, o con dolor insignificante, que no requiere analgésicos.
- Ligero dolor, utilización ocasional de analgésicos sin prescripción.
- Dolor moderado, afecta a AVC, requiere analgésicos más potentes (prescripción) ocasionalmente.
- Dolor intenso, continuo en caso de actividad, requiere fuertes analgésicos.
- Dolor totalmente incapacitante, continuo incluso en reposo, incapacidad de llevar a cabo AVC incluso tras tomar fuertes analgésicos.

Escala 2- Restauración de la función

- No deterioro de las AVC.
- Ligero deterioro; no puede efectuar tres o cuatro de las AVC.
- Deterioro moderado; no puede efectuar tres o cuatro de las AVC.
- Deterioro grave; no puede efectuar cinco o seis de las AVC.
- No puede efectuar siete o más de las AVC.

Escala 3- Grado de movilidad

- Menos de un 5% de pérdida con respecto al grado de movilidad normal (prelesional).
- 5-20% pérdida de la movilidad normal.
- 20-40% pérdida de la movilidad normal.
- 40-60% pérdida de la movilidad normal.
- Más del 60% de pérdida de la movilidad normal.

Para establecer el criterio de MOVILIDAD NORMAL se consideran valores índices que se detallan a continuación:

1. Movilidad del hombro

Anteversión/elevación: 180° flexión a 45° extensión

Rotación externa/interna: Media -45° a +45°

Rotación medial/lateral (rotación a 90° de abducción): media 90°
rotación lateral a 70° rotación medial

2. Movilidad del codo

Extensión/flexión: 0° extensión a 145° flexión

Supinación/pronación: Media 90° pronación a 90° supinación

3. Movilidad de la muñeca

Extensión/flexión: Media 80° flexión a 70° extensión

Desviación ulnar (adducción)/radial (abducción): Media 35°
desviación ulnar a 20° desviación radial

4. Movilidad de la cadera

Flexión/extensión: Media 120° flexión a 15° extensión

Abducción/adducción: Media 45° abducción a 10° adducción

Rotación Interna/rotación externa: Media 40° de rotación interna a 40° de rotación externa

5. Movilidad de la rodilla

Extensión/flexión : Media 140° de flexión a 0° extensión

6. Movilidad del tobillo

Dorsiflexión/flexión plantar: Media 70° plantar a 25° dorsal.

Eversión/Inversión: Media 15° inversión a 10° eversión

Escala 4- Deformidad residual

- Buenos resultados cosméticos; ninguna angulación, rotación, incongruencia, atrofia o acortamiento evidentes.
- Buenos resultados cosméticos; ligera deformidad no perceptible con facilidad: acortamiento < 1 cm, atrofia < 1 cm, no desviación angular perceptible.
- Deformidad leve pero perceptible: acortamiento y deformidad <2cm, desviación angular insignificante.
- Deformidad grave: Deterioro cosmético, acortamiento y atrofia <3cm, desviación angular claramente visible y cosméticamente significativa.

- Gran deformidad: fuera de los límites mencionados al menos en una dimensión.

Escala 5- Alteraciones radiológicas

- Espacio articular normal; no angulación ni deformidad.
- Mínimo estrechamiento del espacio articular; angulación o desplazamiento insignificantes; no cambios degenerativos.
- Angulación importante, desplazamiento, reducción del espacio articular o indicios de reducción incompleta de la fractura.
- Mal alineamiento grave, consolidación dudosa, pérdida del espacio articular.
- Pseudoartrosis o anquilosis.

Los resultados fueron evaluados al final del seguimiento según una escala de tres grados:

Bueno: de 0 a 8

Regular: de 9 a 17

Malo: de 18 a 25

IV.5.2. ANALISIS ESTADISTICO

El estudio que se ha llevado a cabo es un estudio de tipo descriptivo recogiendo los datos de los años 1975 a 1993.

Una vez recogidos los datos se procedió a su introducción en una base de datos utilizando el programa DBASE IV, utilizándose SPSS/PC+ para su posterior análisis.

El análisis de las tablas de resultados se realizó mediante el test para variables cualitativas Chi cuadrado de Pearson, con corrección para tablas de dos por dos y considerándose p significativa $<0,05$.

V

RESULTADOS

Del total de 1497 coagulopatías congénitas censadas en la Unidad del Hospital La Paz de Madrid, 877 casos correspondían a pacientes hemofílicos, de ellos 44 cumplían los requisitos para su inclusión en este estudio. Así tenemos que desde la fundación de dicha unidad con camas de hospitalización en 1975 hasta diciembre de 1993 la **prevalencia de fracturas en la población hemofílica** es del 5%.

La **distribución por edades** encontrada fue de una edad media de 26,8 años con una desviación estándar de 11,7 y un mínimo de 9 y un máximo de 60 años.

En relación con la **situación hematológica en el momento de producirse la fractura** se ha encontrado que en el 81,8% de los casos correspondían a hemofilia A y el 18,2% a hemofilia B.

La **distribución por grado de severidad de la hemofilia** queda reflejado en la Tabla 10:

Tabla 10. Grado de severidad de la hemofilia.% (nº casos)

Hemofilia Grave	38,7 (17)
Hemofilia Moderada	25 (11)
Hemofilia Leve	36,4 (16)

Los resultados encontrados en relación con la **presencia de marcadores antifactor hemofílico** demostraron la ausencia de éste en el 86,4% de los casos y la presencia del mismo en el 13,6%; de los que 3 casos, 6,8% correspondían a inhibidores de factor de baja respuesta y otros 3, de alta respuesta.

La **situación serológica previa** de los pacientes hemofílicos incluidos en el estudio en el momento de producirse la fractura, en relación a la presencia de marcadores frente al anticuerpo del core del virus de la hepatitis B (VHB), hepatitis C (VHC) y de la inmunodeficiencia humana (VIH) es la que aparece esquematizada en la tabla siguiente (Tabla 11):

Tabla 11. Marcadores Séricos. % (nº casos)

Presencia de Ac	VHB	VHC	VHI
Negativos	84,1 (37)	27,3 (12)	59 (26)
Positivos	15,9 (7)	72,7 (32)	40,9 (18)

Así resulta, que en nuestra población, se ha encontrado que el 38,6% de los pacientes presentaba marcadores frente a un virus, el 25% frente a dos virus y el 13,6% frente a los 3 virus estudiados. En 10 casos, 22,7% se comprobó la no existencia de marcadores frente a los virus mencionados.

En relación con la **situación musculoesquelética previa** de estos pacientes, y siguiendo las puntuaciones otorgadas por consenso y que se detallan en el apartado correspondiente de pacientes y método, tenemos que la mayor parte de los hemofílicos incluidos en el estudio tienen una situación musculoesquelética excelente y buena (31,8% y 45,5% respectivamente). Los datos se detallan en la Tabla 12.

Los resultados obtenidos en las variables relativas a la **fractura**, en relación a la **etiología** de la misma, tenemos que en la mayoría de los casos, 63,6%, son debidos a traumatismos de alta energía y en el resto de los casos, 36,4%, a traumatismos de baja energía (Tabla 13).

La distribución específica de la **localización** de éstas, aparece detallada en la Tabla 14. La diferencia más marcada se produce a nivel del hueso largo en su porción proximal, 31,9 %, seguido por las fracturas Intraarticulares, 18,2%.

Tabla 12. Situación musculoesquelética previa.% (nº casos)

Excelente	31,8 (14)
Buena	45,5 (20)
Regular	15,9 (7)
Mala	6,8 (3)

Tabla 13. Etiología de las fracturas.% (nº casos)

Alta energía	63,6 (28)
Baja energía	36,4 (16)

Tabla 14. Localización de la fractura. % (nº casos)

Hueso largo intraarticular	18,2 (8)
Hueso largo extrarticular proximal	31,9 (14)
Hueso largo extrarticular distal	11,4 (5)
Hueso largo extraarticular diafisario	13,6 (6)
Hueso plano articular	9,1 (4)
Hueso plano extraarticular	15,9 (7)

Topográficamente, la localización mayoritaria de las fracturas en la población hemofílica es en el miembro inferior 67,7%, y más concretamente en el fémur, 54,5%.

Respecto a los resultados obtenidos en la variable **mecanismo de producción de la fractura**, detallados en la Tabla 15, se ha encontrado que, en 23 casos, 52,3%, se trata de un mecanismo simple; seguido de los mecanismos multifragmentarios: en 7 casos, 15,9%, multifragmentaria compleja y en 6 casos, 13,6%, multifragmentaria en cuña.

Tabla 15. Mecanismo de producción de la fractura.% (nº casos)

Fractura simple	52,3 (23)
Fractura multifragmentaria compleja	15,9 (7)
Fractura multifragmentaria en cuña	13,6 (6)
Fractura impactada	6,8 (3)
Fractura articular compleja	4,6 (2)
Fractura articular parcial	4,6 (2)
Fractura extraarticular	2,2 (1)

En cuanto a los resultados relativos a la **clínica** de los pacientes hemofílicos que se detallan en la Tabla 16, vemos que el shock traumático es la manifestación clínica que más frecuentemente aparece.

Tabla 16. Clínica de la Fractura. % (nº casos)

Dolor	22,7 (10)
Dolor e impotencia funcional	22,7 (10)
Dolor, impotencia funcional y crepitación	22,7 (10)
Shock traumático	31,9 (14)

Cuando se ha comparado la relación existente entre la severidad del cuadro hematológico y la etiología de la fractura (Tabla 17), no se han encontrado diferencias significativas entre ellos (Chi cuadrado Pearson 0,73).

Tabla 17. Etiología de la fractura según grado de severidad de la hemofilia.% (nº casos)

SEVERIDAD DE LA HEMOFILIA	Trauma baja energía	Trauma alta energía	TOTAL
Hemofilia Grave	29,4 (5)	70,6 (12)	38,6 (17)
Hemofilia Moderada	36,4 (4)	63,6 (7)	25,0 (11)
Hemofilia Leve	43,8 (7)	56,3 (9)	36,4 (16)
TOTAL	36,4 (16)	63,6 (28)	100(44)

* Chi cuadrado Pearson 0,73, p=0,69.

Al estudiar la **relación existente entre la situación musculoesquelética previa y la etiología de la fractura** en la población hemofílica se ha encontrado que la mayor parte de las fracturas en pacientes con situación musculoesquelética previa excelente se habían producido por un traumatismo de baja energía

(71,4%) mientras que en los pacientes cuya situación musculoesquelética previa era buena la fractura se produjo por un mecanismo de alta energía (70,0%); la distribución de los casos se describe en la Tabla 18. El análisis estadístico no se pudo llevar a cabo por el bajo número de casos.

Tabla 18. Etiología de la fractura según la situación musculoesquelética previa. % (n° casos)

SITUACIÓN MUSCULOESQUELETICA PREVIA	ETIOLOGIA DE LA FRACTURA		
	TRAUMA BAJA ENERGIA	TRAUMA ALTA ENERGIA	Total
EXCELENTE	71,4 (10)	28,5 (4)	31,8 (14)
BUENA	30,0 (6)	70,0 (14)	45,5 (20)
REGULAR	0 (0)	100 (7)	15,9 (7)
MALA	0 (0)	100 (3)	6,8 (3)
Total	36,4 (16)	63,6 (28)	100 (44)

En el estudio de la **relación entre la situación musculoesquelética previa y la localización de la fractura**, no se encontró ninguna diferencia significativa (Chi cuadrado 19,6 p= 0,18).

Los resultados obtenidos en relación a la variable **tratamiento ortopédico** en general, presentaban predominio del tratamiento conservador 56,8% (25 casos) respecto del tratamiento quirúrgico, 43,2% (19 casos). Los resultados aparecen en la Tabla 19.

Tabla 19. Tipo de tratamiento ortopédico. % (nº casos)

Tratamiento conservador	56,8 (25)
Tratamiento quirúrgico	43,2 (19)

En relación con el **momento del tratamiento sustitutivo empleando hemoderivados**, Tabla 20, encontramos que en la mayoría de los casos, 65,9% (29) este se llevó a cabo en las primeras 6 horas después de la fractura.

Tabla 20. Momento del tratamiento sustitutivo. % (nº casos)

Sin tto. sustitutivo	22,7 (10)
Tto. sustitutivo antes 6 h.	65,9 (29)
Tto. sustitutivo entre 6-24 h.	9,1 (4)
Tto. sustitutivo después de 24 h.	2,3 (1)

Los resultados de la **duración de este tratamiento sustitutivo** aparecen detallados en la Tabla 21. Observándose que en la mayoría de los casos 38,6% (17) este se mantiene durante más de 3 semanas.

Tabla 21. Duración del tratamiento sustitutivo.% (nº casos)

Sin tto.	22,7 (10)
Tto. durante 3 días	4,6 (2)
Tto. de 3 a 7 días	15,9 (7)
Tto. de 7 a 15 días	11,4 (5)

No se ha encontrado diferencia significativa entre las **complicaciones de la fractura y la severidad de la hemofilia**. Los resultados se detallan en la Tabla 22.

Tabla 22. Complicaciones de la fractura y severidad de la hemofilia. % (nº casos)

SEVERIDAD DE LA HEMOFILIA	COMPLICACIONES		
	NO	SI	TOTAL
Hemofilia Grave	47,0 (8)	53,0 (9)	38,7 (17)
Hemofilia Moderada	63,6 (7)	36,4 (4)	25,0 (11)
Hemofilia Leve	87,5 (14)	12,5 (2)	36,4 (16)
TOTAL	65,9 (29)	34,1 (15)	100 (44)

* Chi cuadrado de Pearson 6,19; $p=0,1$

Sí se encontró una diferencia estadísticamente significativa cuando se estudió la posible **relación entre las complicaciones de la fractura y la situación musculoesquelética**

previa (Tabla 23), en el sentido que los hemofílicos con situación musculoesquelética excelente y buena presentaban menos frecuencia de complicaciones que aquellos cuya situación se había clasificado como regular o mala (Chi cuadrado Pearson 22,3 $p = 0,000$)

Tabla 23. Complicaciones de la fractura y situación musculoesquelética previa. % (nº casos)

SITUACION MUSCULOSQUELETICA PREVIA	COMPLICACIONES		
	NO	SI	Total
EXCELENTE	100,0 (14)	0 (0)	31,8(14)
BUENA	70,0 (14)	30,0 (6)	45,5(20)
REGULAR	0 (0)	100,0 (7)	15,9 (7)
MALA	33,3 (1)	66,7 (2)	6,8 (3)
Total	65,9 (29)	34,1 (15)	100 (44)

*Chi cuadrado Pearson 22,3; $p = 0,000$.

En los resultados referentes a la **relación existente entre las complicaciones de la fractura y la etiología de la misma** que aparecen en la Tabla 24, se encontró que cuando la fractura se había producido por un mecanismo de baja energía las frecuencia de complicaciones era menor; de hecho de todos las fracturas que se produjeron por este tipo de mecanismo ninguna presento complicaciones. No ocurrió lo mismo, cuando se trataba de un mecanismo de alta energía: de 28 traumatismos por mecanismos de alta energía 15 (53,6%) presentaron complicaciones ($p = 0,001$).

Tabla 24. Complicaciones de la fractura y etiología de la fractura. % (nº casos)

ETIOLOGIA DE LA FRACTURA	COMPLICACIONES		
	NO	SI	Total
TRAUMA DE BAJA ENERGIA	100,0 (16)	0 (0)	36,4 (16)
TRAUMA DE ALTA ENERGIA	46,4 (13)	53,6 (15)	63,6 (28)
Total	65,9 (29)	34,1 (15)	100 (44)

* Chi cuadrado corregida 10,72; $p = 0,001$.

En la **relación entre el tipo de tratamiento ortopédico llevado a cabo y la existencia de complicaciones**, Tabla 25, se encontró que aquellos que habían recibido tratamiento conservador presentaban menos complicaciones que los que habían recibido tratamiento quirúrgico; así tenemos que de los 29 casos en los que no hubo complicaciones, 7(12%) fueron tratados quirúrgicamente y en la mayoría, 22 casos(88%) se llevó a cabo tratamiento conservador. De los 15 casos en los que se encontraron complicaciones; en 3 se realizó tratamiento conservador; y en el resto, 12 casos, tratamiento quirúrgico.

Tabla 25. Complicaciones de la fractura y tipo de tratamiento. % (n° casos)

TRATAMIENTO	COMPLICACIONES		
	NO	SI	Total
CONSERVADOR	88,0 (22)	12,0 (3)	56,8 (25)
QUIRURGICO	36,8 (7)	63,2 (12)	43,2 (19)
Total	65,9 (29)	34,1 (15)	100 (44)

* Chi cuadrado corregida 10,4; p=0,001.

Con el fin de valorar la **importancia del momento de instaurar el tratamiento sustitutivo**, se ha **relacionado el mismo con la existencia de complicaciones**, encontrándose menor número de complicaciones cuando se instauraba tratamiento sustitutivo con hemoderivados en las 6 primeras horas de ocurrir el traumatismo ($p < 0,05$). Los datos se detallan en la Tabla 26.

Tabla 26. Complicaciones según el momento del tratamiento sustitutivo.
% (nº casos)

MOMENTO DE INSTAURACION DEL TRATAMIENTO SUSTITUTIVO	COMPLICACIONES		
	NO	SI	Total
SIN TTo.	100 (10)	0 (0)	22,8 (10)
TTo. ANTES 6 h.	93,7 (15)	6,3 (1)	36,3 (16)
TTo. ENTRE 6-24 h	17,7 (3)	82,3 (14)	38,6 (17)
TTo. TRAS 24 h	100 (1)	0 (0)	2,3 (1)
Total	65,9 (29)	34,1 (15)	100 (44)

*Chi cuadrado 8,4; $p = 0,03$.

La existencia de **complicaciones en relación con la duración del tratamiento sustitutivo** no pudo analizarse debido al bajo número de casos.

Los resultados que se han obtenido al estudiar la variable **resultados del tratamiento integrado** en general son: el 59,1% de los casos se clasificó como bueno, 15,9% regular y 26 % malo.

(Tabla 27).

Si se **comparan los resultados del tratamiento integrado con la severidad del cuadro hemofílico** se aprecia que no existe diferencia significativa entre los datos obtenidos. Estos resultados se describen en la Tabla 28.

Tabla 27. Resultados del tratamiento integrado. % (nº casos)

Bueno	59,1 (26)
Regular	15,9 (7)
Malo	25,0 (11)

Tabla 28. Resultados del tratamiento integrado en relación con la severidad del cuadro hemofílico. % (nº casos)

GRAVEDAD DE LA HEMOFILIA	RESULTADOS DEL TRATAMIENTO INTEGRADO			
	BUENO	REGULAR	MALO	Total
SEVERA	34,6 (9)	14,2 (1)	63,6 (7)	38,6 (17)
LEVE	42,3 (11)	57,1 (4)	9,0 (1)	36,4 (16)
MODERADA	23,8 (6)	28,5 (2)	27,2 (3)	25,0 (11)
Total	59,1 (26)	15,9 (7)	25,0 (11)	100 (44)

Tampoco se ha encontrado diferencia significativa entre la **situación musculoesquelética previa y los resultados del tratamiento integrado**, (Tabla 29).

Tabla 29. Resultados del tratamiento integrado según la situación musculoesquelética previa. % (nº casos)

SITUACION MUSCULO-ESQUELETICA PREVIA	RESULTADOS DEL TRATAMIENTO INTEGRADO			
	BUENO	REGULAR	MALO	Total
EXCELENTE	46,1 (12)	28,5 (2)	0 (0)	31,8 (14)
BUENA	53,8 (14)	28,5 (2)	36,3 (44)	45,5 (20)
REGULAR	0 (0)	28,5 (2)	45,4 (5)	15,9 (7)
MALA	0 (0)	14,2 (1)	18,1 (2)	6,8 (3)
Total	59,0 (26)	15,9 (7)	25,0 (11)	100 (44)

Si tenemos en cuenta la **etiología de las fracturas en el resultado del tratamiento integrado** observamos que en los traumatismos de baja energía los resultados del tratamiento integrado son buenos, mientras que en los traumatismos de alta energía se obtienen peores resultados (Tabla 30).

Tabla 30. Resultados del tratamiento integrado y etiología de la fractura.
% (nº casos)

ETIOLOGIA DE LA FRACTURA	RESULTADO DEL TRATAMIENTO INTEGRADO			
	BUENO	REGULAR	MALO	Total
BAJA ENERGIA	93,8 (15)	6,2 (1)	0 (0)	36,4 (16)
ALTA ENERGIA	39,3 (11)	21,4 (6)	39,3 (11)	63,6 (28)
Total	59,1 (26)	15,9 (7)	25,0 (11)	100 (44)

* Chi cuadrado Pearson 12,8; $p=0,001$.

El momento de instauración del tratamiento médico sustitutivo está relacionado con los resultados del tratamiento integrado de tal manera que cuanto más precoz es la instauración del mismo mejor es el resultado final que se obtiene ($p = 0,007$). Los resultados se detallan en la Tabla 31.

Tabla 31. Resultado del tratamiento integrado según el momento de instauración del tratamiento sustitutivo. % (nº casos)

MOMENTO DE INSTAURACION DEL TTo.	RESULTADO DEL TRATAMIENTO INTEGRADO			
	BUENO	REGULAR	MALO	Total
SIN TTo	90,0 (9)	10,0(1)	0 (0)	2,7(10)
TTo ANTES 6 H	44,8 (13)	20,7(6)	34,5 (10)	65,9(29)
TTo ENTRE 6-24 H	75,0 (3)	0 (0)	25,0 (1)	9,1 (4)
TTo TRAS 24 H	100 (1)	0 (0)	0 (0)	2,3(1)
Total	59,1 (26)	15,9 (7)	25,0 (11)	100 (44)

* Chi cuadrado Pearson 9,49; $p = 0,007$.

A continuación, en la Tabla 32, se describen todos los casos estudiados y los resultados obtenidos para cada una de las variables estudiadas.

Tabla 21. Distribución por pacientes y localización de la fractura.

CASO	EDAD	TIPO HEMOF	GRAVEDAD HEMOFILIA	LOCALIZACION DE LA FRACTURA	SITUACION MUSCULO-ESQUELETICA	TIPO TTO	COMPLICACIONES	TIEMPO SEGUIMIENTO (AÑOS)	RESULTADO
1	9	B	Leve	Cabeza Húmero	Excelente	Cons	Pseudoartrosis	8	Regular
2	10	B	Leve	Maleolo tibial	Excelente	Cons	No	3	Bueno
3	52	B	Leve	Cúbito y Radio	Regular	Osteo	No	2	Bueno
4	18	A	Moderada	Bimaleolar	Bueno	Cons	No	5	Regular
5	18	A	Leve	Parrilla costal	Bueno	Cons	No	2	Bueno
6	14	A	Leve	Supracon fémur	Excelente	Osteo	No	3	Bueno
7	23	A	Severa	Supracon fémur	Buena	Osteo	No	4	Bueno
8	25	A	Severa	Diáfisis fémur	Regular	Osteo	No	2	Malo
9	26	A	Severa	Aplastam L ₁	Regular	Cons	No	3	Bueno
10	12	A	Moderada	2° Metacarp	Excelente	Cons	No	2	Bueno
11	50	A	Leve	Aplastam D ₁₂	Regular	Cons	No	3	Bueno
12	14	B	Severa	Tibia y peroné	Buena	Cons	No	5	Regular
13	35	A	Leve	Diáfisis fémur	Buena	Osteo	No	4	Bueno
14	30	A	Leve	Clavícula	Buena	Cons	No	3	Bueno
15	46	A	Severa	Supracon fémur	Mala	Osteo	Inflamación	6	Malo
16	10	A	Moderada	Cúbito	Excelente	Cons	No	3	Bueno

Fuente: Elaboración propia. (Cons: Conservador, Osteo: Osteosíntesis)

Tabla 21. Distribución por pacientes y localización de la fractura. (Continuación)

CASO	EDAD	TIPO HEMOF	GRAVEDAD HEMOFILIA	LOCALIZACION DE LA FRACTURA	SITUACION MUSCULO-ESQUELETICA	TIPO TPO	COMPLICACIONES	TIEMPO SEGUIMIENTO (AÑOS)	RESULTADO
17	22	A	Leve	Clavícula	Buena	Cons	No	3	Bueno
18	20	A	Moderada	5° Metatars	Buena	Cons	No	2	Bueno
19	15	A	Leve	Húmero	Buena	Osteo	No	5	Regular
20	25	B	Severa	2° Metacarp	Excelente	Cons	No	2	Bueno
21	21	B	Severa	Supracon fémur	Regular	Osteo	Pseudoartrosis	6	Regular
22	21	B	Severa	Clavícula	Buena	Cons	No	3	Bueno
23	22	A	Leve	Tibia y peroné	Buena	Osteo	No	4	Bueno
24	38	A	Moderada	Húmero	Regular	Cons	No	3	Bueno
25	48	A	Moderada	Supracon fémur	Regular	Osteo	Pseudoartrosis	5	Regular
26	33	A	Leve	Cúbito y radio	Buena	Cons	No	3	Bueno
27	35	A	Grave	Clavícula	Buena	Cons	No	2	Bueno
28	32	B	Moderada	Supracon fémur	Buena	Cons	Inflamación	7	Malo
29	38	A	Severa	Supracon fémur	Buena	Osteo	No	6	Regular
30	19	A	Grave	Espina tibial	Buena	Cons	No	4	Bueno
31	31	A	Severa	Huesos propios	Regular	Cons	No	2	Bueno
32	22	A	Severa	Supracon fémur	Buena	Osteo	Inflamación	6	Malo

Fuente: Elaboración propia. (Cons: Conservador, Osteo: Osteosíntesis)

Tabla 21. Distribución por pacientes y localización de la fractura. (Continuación)

CASO	EDAD	TIPO HEMOF	GRAVEDAD HEMOFILIA	LOCALIZACION DE LA FRACTURA	SITUACION MUSCULO-ESQUELETICA	TIPO Tto	COMPLICACIONES	TIEMPO SEGUIMIENTO (AÑOS)	RESULTADO
33	21	A	Moderada	Diáfisis radio	Buena	Cons	No	4	Bueno
34	37	A	Moderada	Clavícula	Buena	Cons	No	2	Bueno
35	60	A	Moderada	Supracon fémur	Mala	Cons	No	5	Regular
36	30	B	Severa	Diáfisis fémur	Buena	Cons	No	3	Bueno
37	28	A	Severa	Supracon fémur	Regular	Osteo	No	5	Malo
38	23	A	Severa	1 ^{er} Metacarp	Buena	Cons	No	2	Bueno
39	18	A	Leve	Radio	Excelente	Cons	No	3	Bueno
40	20	A	Leve	Clavícula	Buena	Cons	No	3	Bueno
41	20	A	Leve	Huesos propios	Buena	Cons	No	2	Bueno
42	27	A	Severa	Tibia	Regular	Cons	Pseudoartrosis	5	Regular
43	35	B	Severa	Radio	Buena	Cons	No	4	Bueno
44	34	B	Leve	Supracon fémur	Buena	Osteo	No	5	Regular

Fuente: Elaboración propia. (Cons: Conservador, Osteo: Osteosíntesis)

Así mismo presentamos varios casos clínicos de nuestra serie como muestra del tratamiento llevado a cabo en éstos pacientes.

CASO 9

Paciente varón de 46 años, diagnosticado de Hemofilia A grave, con marcadores serológicos positivos frente al VHC y al VIH y que sufre un traumatismo de alta energía (accidente de tráfico) que le ocasiona fractura del cuello femoral.

La situación musculoesquelética previa fue considerada como buena. La fractura cursó clínicamente con shock traumático, dolor e impotencia funcional. Se siguió tratamiento ortopédico quirúrgico con osteosíntesis de la fractura.

El tratamiento médico sustitutivo se inició en la 6 primeras horas a dosis de 50 U/Kg/12 horas durante 10 días y a dosis de 50 U/Kg/24 horas durante 40 días más.

La evolución de la fractura tras el tratamiento integrado se consideró como excelente al no producirse un empeoramiento de su artropatía.

A continuación se expone la evolución radiológica del caso (Figuras 1A-F).

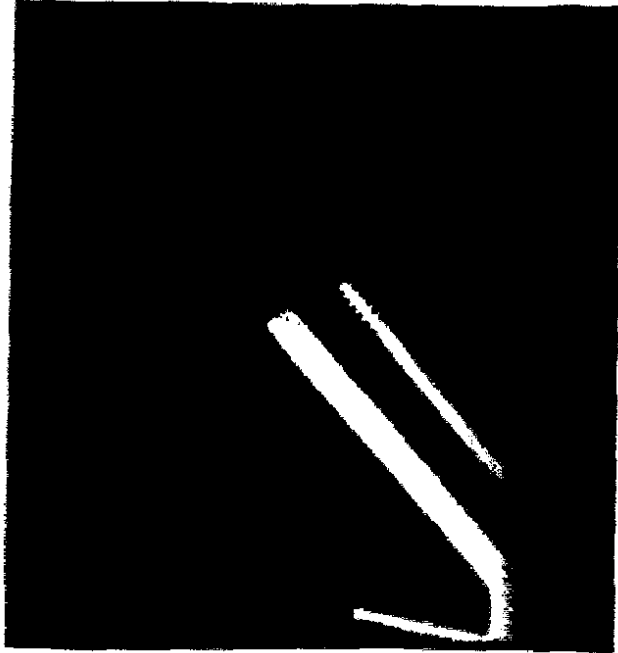


Figura 1A.- Paciente de 46 años, afecto de hemofilia A grave que sufrió fractura del cuello femoral izdo. Rx AP.



Figura 1B.- Mismo paciente de la Fig. 1A. Rx axial.

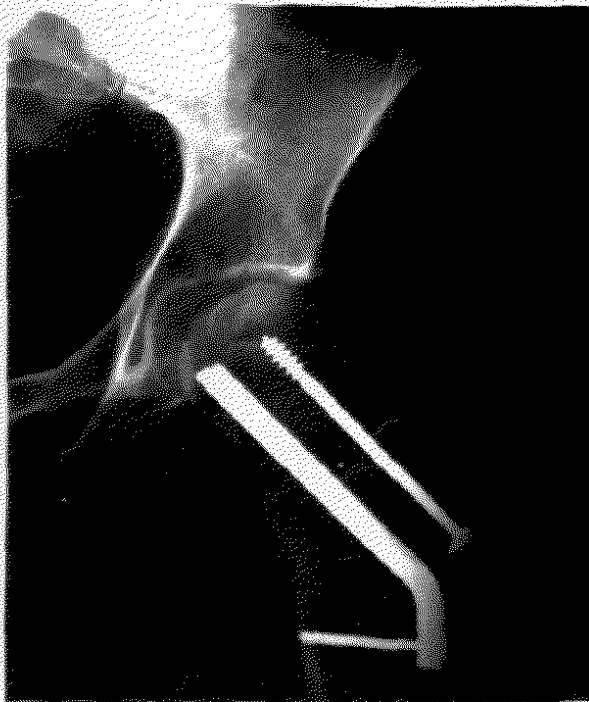


Figura 1C.- Mismo paciente. Fractura a los 4 años de evolución.
Rx AP.



Figura 1D.- Mismo paciente a los 4 años de evolución. Rx axial.

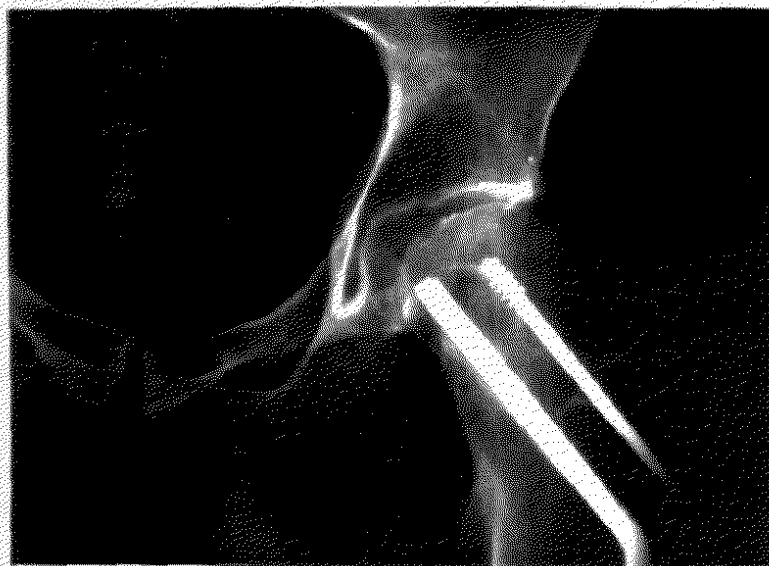


Figura 1E.- Mismo paciente. Evolución a los 9 años, con resultado excelente. Rx AP.

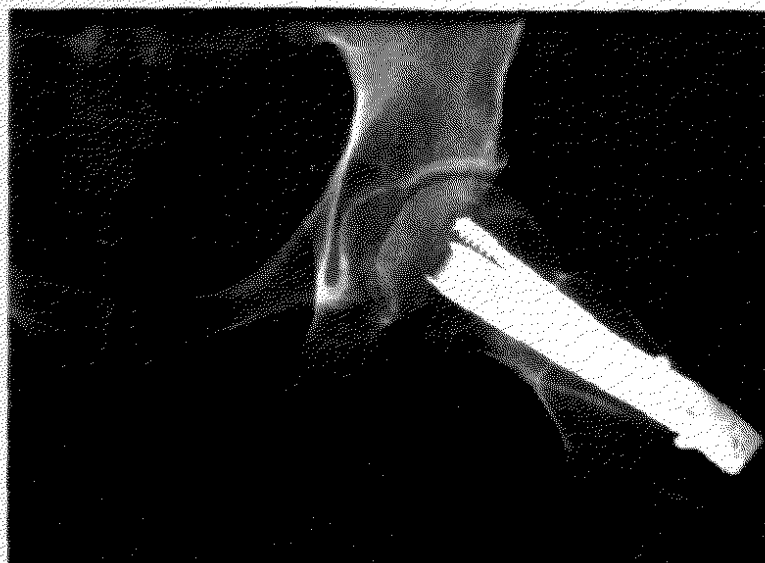


Figura 1F.- Mismo paciente. Evolución a los 9 años. Rx axial.

CASO 15

Varón de 26 años, diagnosticado de hemofilia A moderada, que presentó una fractura-aplastamiento de la 1ª vertebra lumbar secundaria a traumatismo de alta energía (accidente de tráfico). Serológicamente presentaba marcadores positivos para el VHC y negativos para el VHB y para VIH. No se detectó la presencia de inhibidores.

La situación musculoesquelética previa fue considerada como buena. Clínicamente la fractura cursó con dolor y limitación funcional y fue tratada ortopédicamente de manera conservadora (reposo en cama durante 3 semanas).

El tratamiento sustitutivo con hemoderivados (Concentrado de FVIII) se instauró en las primeras 6 horas y se mantuvo durante 30 días a dosis de 50 U/Kg peso/12 horas y otros 30 días a dosis de 50 U/Kg peso/24 horas.

En su evolución no presentó complicaciones considerándose el resultado final del tratamiento integrado como bueno.

A continuación se expone la evolución radiológica del caso (Figuras 2A-D).

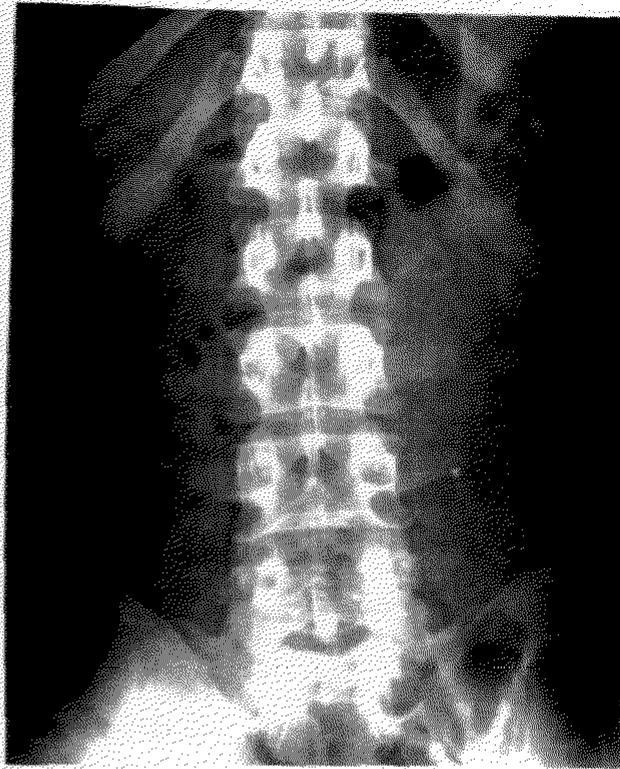


Figura 2A.- Paciente de 26 años, afecto de hemofilia B grave que sufrió una fractura aplastamiento de L₁. Rx AP.

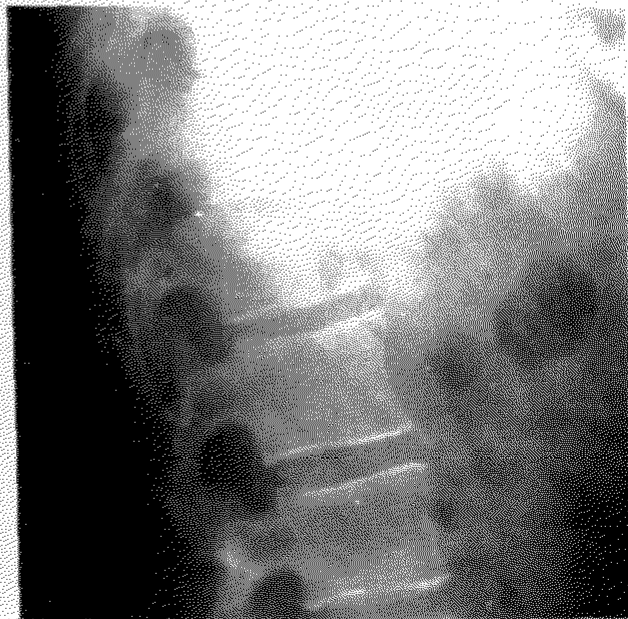


Figura 2B.- Mismo paciente. Rx Lateral.

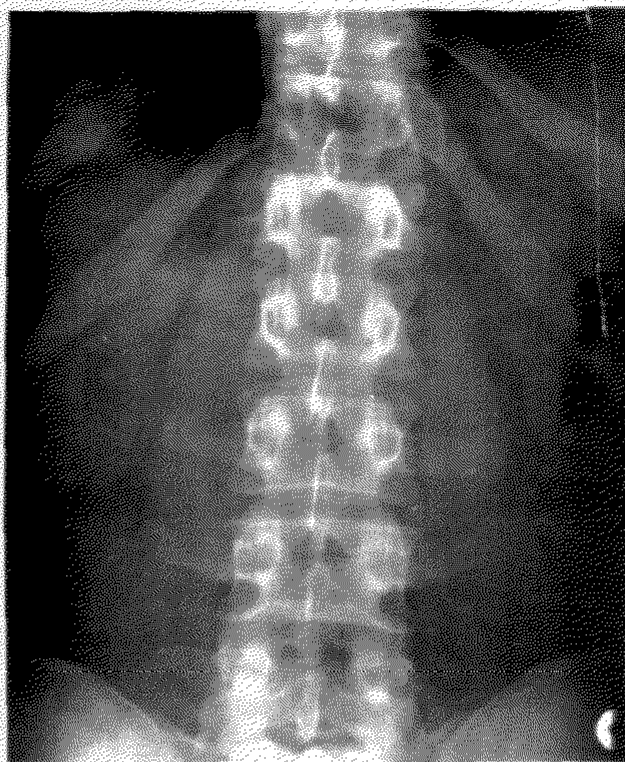


Figura 2C.- Mismo paciente a los 5 años. Rx AP.

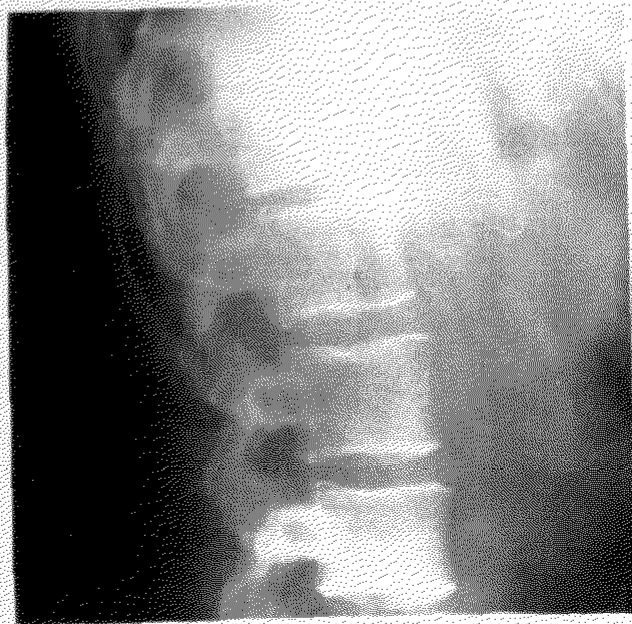


Figura 2D.- Mismo paciente 5 años después, con un resultado bueno. Rx Lateral.

CASO 28

Varón de 34 años, diagnosticado de hemofilia A severa, que presentó una fractura de tercio medio de fémur derecho secundaria a traumatismo de alta energía (accidente de tráfico). Serológicamente presentaba marcadores negativos frente al VHB, VHC y VIH. No se detectó la presencia de inhibidores.

La situación musculoesquelética previa fue considerada como buena. Clínicamente la fractura cursó con dolor, inflamación, crepitación y limitación funcional y fue tratada ortopédicamente de manera quirúrgica mediante osteosíntesis.

El tratamiento sustitutivo con hemoderivados (Concentrado de FVIII) se instauró en las primeras 6 horas y se mantuvo durante 15 días a dosis de 50 U/Kg peso/12 horas y otros 30 días a dosis de 50 U/Kg peso/24 horas.

En su evolución no presentó complicaciones considerándose el resultado final del tratamiento integrado como excelente.

A continuación se expone la evolución radiológica del caso (Figuras 3A-F).



Figura 3A.- Hemofílico A grave de 34 años, que sufrió fractura del tercio distal del fémur derecho. Rx AP.



Figura 3B.- Mismo paciente. Rx Lateral.

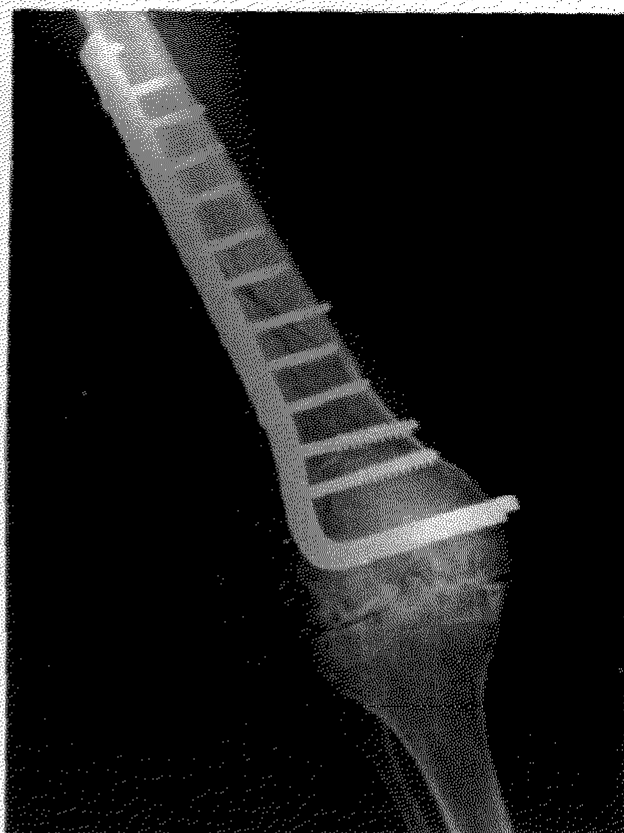


Figura 3C.- Mismo paciente tras osteosíntesis de la fractura con clavo-placa condileo AO. Rx AP.



Figura 3D.- Mismo paciente. Rx Lateral postoperatoria inmediata.

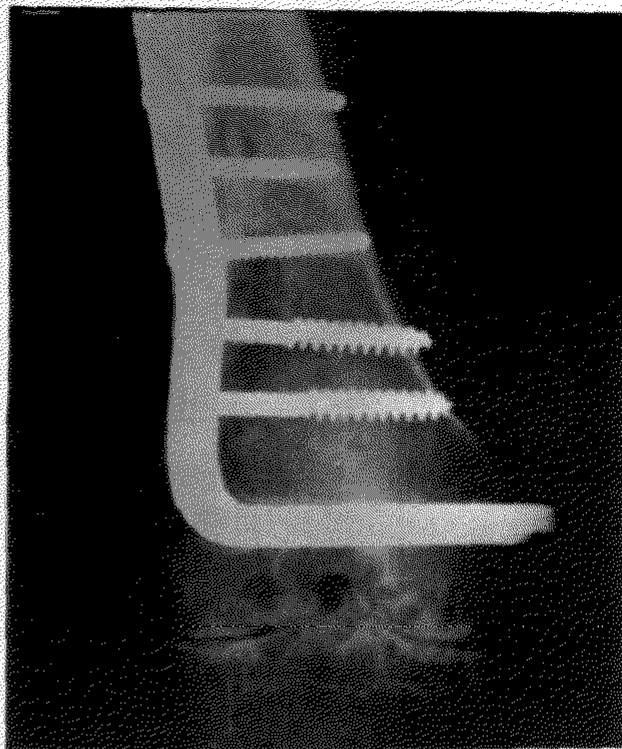


Figura 3E.- Mismo paciente a los 10 años de la lesión. Estado satisfactorio de su rodilla (Rx AP).

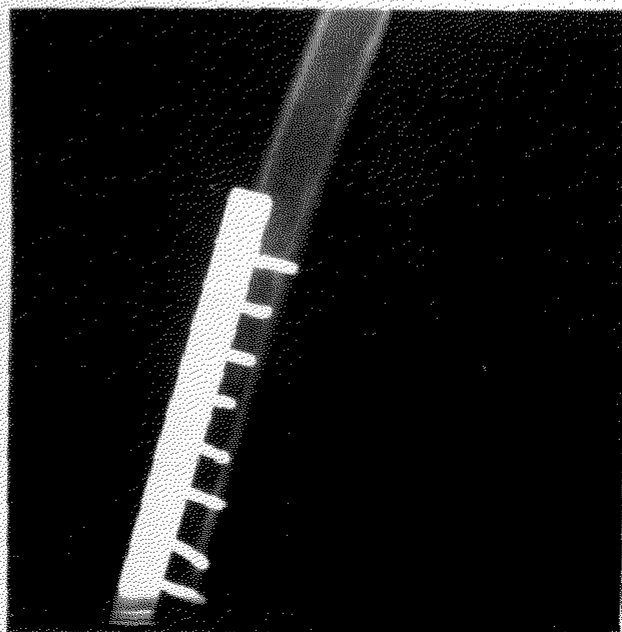


Figura 3F.- Mismo paciente a los 10 años. Rx Lateral.

CASO 31

Varón de 22 años afecto de hemofilia A leve que tras sufrir un traumatismo de alta energía (caída de altura), presentó una fractura del tercio distal de la clavícula derecha que cursó con dolor, crepitación a nivel del foco de fractura e importante limitación funcional del miembro superior derecho. Serológicamente presentaba marcadores negativos para VHC y VHB y positivos para VIH no se detectó la presencia de Inhibidores.

La situación musculoesquelética previa fue considerada como excelente. Se trató ortopédicamente de manera conservadora (inmovilización y analgesia). El tratamiento sustitutivo con hemoderivados se instauró en las 6 primeras horas y se mantuvo durante 8 días a las dosis habituales (50 U/Kg peso/12 horas).

En su evolución no presentó complicaciones considerándose el resultado final del tratamiento integrado como bueno.

A continuación se expone la evolución radiológica del caso (Figuras 4A-B).

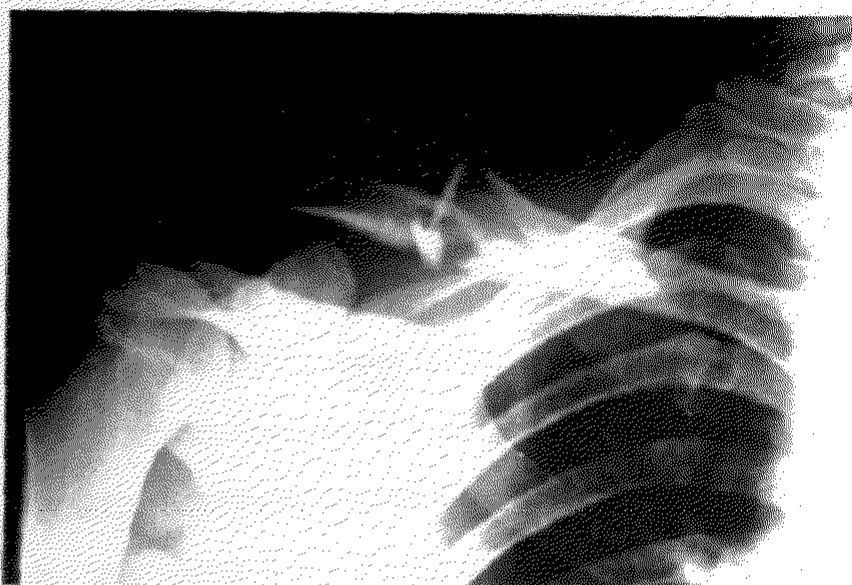


Figura 4A.- Paciente de 22 años, afecto de hemofilia B moderada que sufrió fractura de clavícula derecha.

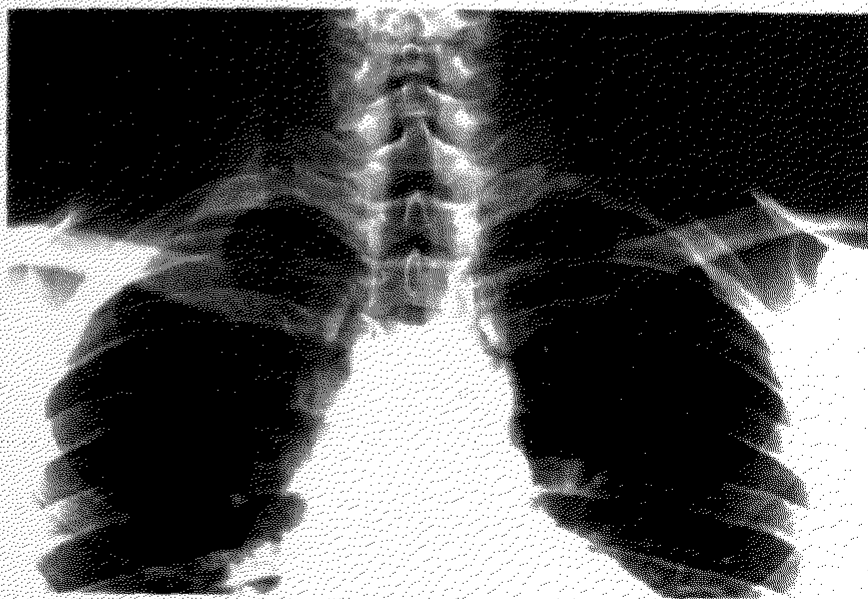


Figura 4B.- Mismo paciente a los 7 años de evolución con resultado satisfactorio.

CASO 36

Varón de 32 años afecto de hemofilia B severa que tras sufrir un traumatismo de alta energía (accidente deportivo), presentó una fractura de la cabeza humeral derecha que cursó con dolor y limitación funcional del miembro superior derecho. Serológicamente presentaba marcadores positivos para VHC y negativos frente a VHB y VIH. Se detectó la presencia de inhibidores de baja respuesta.

La situación musculoesquelética previa fue considerada como regular. Se trató ortopédicamente de manera conservadora (inmovilización y analgesia). El tratamiento sustitutivo con hemoderivados se instauró en las 6 primeras horas y se mantuvo durante 7 días a dosis de 30 U/Kg peso/24 horas, y durante 14 días más a dosis de 30 U/Kg peso/48 horas.

En su evolución no presentó complicaciones considerándose el resultado final del tratamiento integrado como bueno.

A continuación se expone la evolución radiológica del caso (Figuras 5A-D).



Figura 5A.- Paciente de 32 años, afecto de hemofilia B grave, que sufrió fractura del cuello humeral derecho.

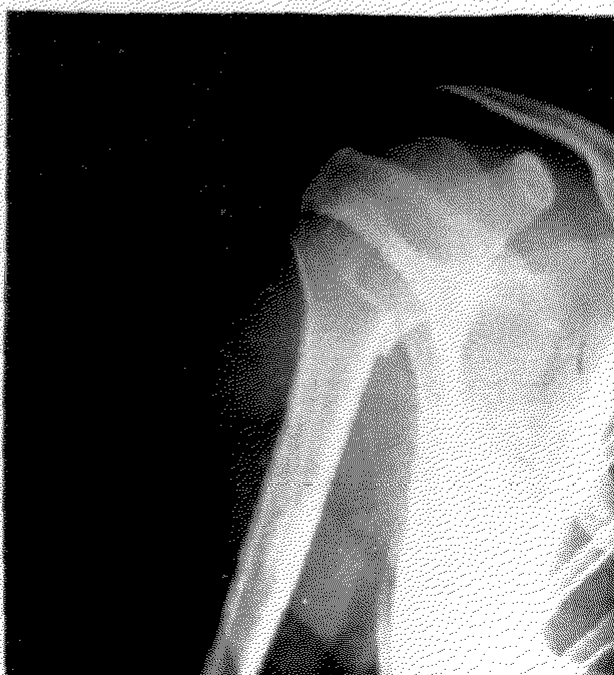


Figura 5B.- Mismo paciente. Rx axial.



Figura 5C.- Mismo paciente tras 8 años de evolución de la lesión, con resultado bueno.



Figura 5D.- Mismo paciente. Evolución a los 8 años.

VI

DISCUSSION

La poca frecuencia de estudios a cerca de la existencia de fracturas en pacientes hemofílicos hace difícil la comparación de los datos obtenidos en este trabajo.

La limitación articular provocada en los pacientes hemofílicos por el grado de osteoporosis, es mayor que en la población general tanto por la inmovilidad presente en estos sujetos, como por las hemorragias articulares repetidas que determinan la artropatía; ello favorece la existencia de desequilibrios biomecánicos que exponen a los huesos a fuerzas de torsión y flexión, lo que para algunos autores sería la causa de una mayor incidencia de fracturas^{7,178}, para otros^{5,6,8} esta situación musculoesquelética conocida por el paciente hemofílico, favorece generalmente un tipo de vida relativamente sedentaria que tiende a evitar todas aquellas actividades de la vida de relación que comporten riesgo o peligro para su integridad física.

En nuestro estudio se ha encontrado una prevalencia de fracturas en la población hemofílica, del 5%, que puede considerarse similar a la de la población en general. Gracias a la libertad conferida por el tratamiento preventivo el paciente hemofílico no necesita modificar sus actividades de la vida de relación con lo que la exposición a actividades que impliquen riesgo (deportes, accidentes de tráfico, laborales, etc.) puede considerarse similar a la de la población normal. De hecho, en nuestro estudio, la edad media de la población hemofílica que ha sufrido fracturas es de 26,8 años, una población joven, lo que refuerza la idea de que la fractura en la población hemofílica no

presenta en líneas generales una mayor prevalencia que en la población en general.

Los datos recogidos en nuestro estudio relativos al tipo de hemofilia que padecían los pacientes muestran un predominio de Hemofilia A, lo cuál resulta lógico ya que este tipo es el más frecuente. No se ha tenido en cuenta este parámetro en posteriores análisis ya que no hay diferencias en el tipo de afectación del aparato locomotor entre los dos tipos A y B.

Ninguna de las series de la literatura revisadas hace mención a la situación de marcadores serológicos virales previa de los pacientes que si bien parece claro que no influye en la aparición de fracturas, si que puede condicionar el tratamiento ortopédico, favoreciéndose aptitudes más conservadoras. Aunque con nuestros datos no se puede establecer esta relación resulta llamativo la presencia de positividad frente a marcadores de VHC en el 72,7% de los casos y de VIH en el 40,9%.

Otro dato que pareció importante recoger fue la presencia de Inhibidores específicos contra los factores antihemofílicos. Se encontró en 13,6% de los casos y supone una complicación añadida a la evolución de la fractura en cuanto que implica una dificultad para conseguir un correcto control hemostático que es esencial en el manejo

de las fracturas en estos pacientes. La ausencia del mismo en la mayoría de los pacientes del estudio nos indujo ya desde este momento a pensar en el mejor pronóstico de la fractura.

La severidad de la hemofilia, en contra de lo que podría parecer a priori, por su influencia en el deterioro musculoesquelético, no está relacionada con la mayor o menor incidencia de fracturas.

Otra hipótesis de trabajo fue si debían ser consideradas las fracturas en la población hemofílica como patológicas tal y como piensan algunos autores¹⁷⁹ o por el contrario no deben considerarse como tales⁵. En el presente trabajo se vió que la mayor parte de los hemofílicos se encontraban una situación musculoesquelética previa excelente o buena; si a esto le añadimos que la lesión se produjo en la mayoría de los casos por un mecanismo de alta energía (63,6%), podemos pensar que la población de hemofílicos se comportaría como la población sin coagulopatía, y sus fracturas no se considerarían como patológicas; salvo en casos muy determinados. Por eso estamos de acuerdo con la clasificación propuesta por BONI y cols.⁵, que reconoce tres tipos diferentes: primero, fracturas que son resultado y consecuencia de un traumatismo grave. Segundo, fracturas que resultan de un traumatismo de entidad difícilmente valorable, en cuyo caso, la hemofilia asume el significado de factor predisponente, en cuanto que por la artropatía se favorece por un lado el fenómeno de la

osteoporosis y por otro, la posibilidad de una más fácil tendencia a la fragilidad ósea. Y tercero, aquellas que se producen en zonas esqueléticas con profundas alteraciones de la estructura ósea, tales como, hemorragia subperiosteal o intraósea (pseudotumor hemofílico) o con grave osteoporosis en donde la acción traumática es tan leve que puede pasar incluso inadvertida para el propio paciente.

Si bien como se ha visto, la situación musculoesquelética previa no influye en una mayor o menor aparición de fracturas, sí determina la localización de estas. Así, en el paciente hemofílico, tradicionalmente se afectan las articulaciones (rodilla, codo, tobillo, muñeca) lo que supondría, bajo el punto de vista articular la creación de una mala respuesta a los movimientos en rotación al provocar mayor sollicitación de los brazos de palanca. En coincidencia con esto, la localización más frecuente de las fracturas en los hemofílicos estudiados fue a nivel de la extremidad distal de los huesos largos, especialmente fémur, 54,5%; seguida de la fractura intraarticular, 18,2%. Así mismo, y pese a no haber sido considerado un objetivo específico del estudio, y por tanto no presentar resultados al respecto, podríamos señalar la variación evolutiva de la localización de fractura a lo largo de los años de la serie, en relación con la mejora del manejo hematológico de estos pacientes.

Para nosotros, al igual que para la mayoría de autores ⁵

^{8,178}La sintomatología clínica de los pacientes hemofílicos afectados de fractura ósea es del todo superponible a la que se encuentra en cualquier otro paciente que sufra un traumatismo con alteración de la continuidad de la trama ósea; aunque en los primeros la importancia del hematoma instaurado y su volumen está estrictamente ligado a la gravedad de la enfermedad hemofílica y a la entidad del traumatismo.

El aspecto fundamental que debe considerarse en el manejo de las lesiones óseas de los pacientes hemofílicos, viene representado por la necesidad de instaurar inmediatamente un tratamiento hematológico y ortopédico de manera coordinada. Así pues, parece admitido por todos los autores, que el objetivo inmediato debe ser conseguir una buena hemostasia que favorezca la formación del coágulo en el foco de fractura, que es el elemento esencial para la formación del callo óseo a la par que impide el aumento del hematoma que sería causa de graves complicaciones, tales como la formación de un pseudotumor hemofílico y/o retardo de la consolidación o pseudoartrosis.

La ausencia de trabajos que analizasen el momento adecuado de instauración de tratamiento sustitutivo y la duración del mismo, hizo que se investigara como se habían comportado las fracturas de nuestra serie en función de estas variables y así se pudo comprobar que la precocidad, antes de 6 horas, de instauración del tratamiento favorecía una buena evolución de la fractura evitando complicaciones.

No ha podido concluirse lo mismo con respecto a la duración del tratamiento, dado que este varía en función del tipo de fractura, la severidad del cuadro hemorrágico y la evolución del mismo; aunque sí está claro que este debe mantenerse hasta la formación del callo óseo.

En cualquier caso sí parece determinante sobre la evolución de una fractura en un paciente hemofílico la utilización de una terapia sustitutiva de instauración precoz y correcta en cantidad y duración.

Al igual que en la población en general la reducción de las fracturas puede obtenerse de manera incruenta, mediante maniobras externas o tracción transesquelética de algún miembro y de manera quirúrgica, con reducción abierta de los fragmentos y osteosíntesis.

Debe buscarse el mejor resultado funcional posible para cada tipo de fractura, con el fin de no agravar las limitaciones funcionales ya presentes en estos pacientes. En esta serie, los pacientes fueron tratados tanto conservadora como quirúrgicamente dependiendo del tipo de fractura, sin que la presencia de la coagulopatía congénita hiciese variar los criterios terapéuticos que deben de estar encaminados a prevenir deformidades y restaurar la función del miembro afecto. En este caso no se han podido encontrar características diferentes entre los tratamientos conservador y quirúrgico, ya que teníamos un grupo muy variado de fracturas.

En resumen, se podría afirmar que el buen control hemostásico del paciente hemofílico que se puede conseguir actualmente permite, como ya señalaron algunos autores⁵⁻⁷, tratamientos quirúrgicos encaminados a evitar una inmovilización prolongada reservándose habitualmente los tratamientos conservadores para niños.

A pesar de que nuestra serie estaba basada en pacientes considerados como grandes sangradores no se han encontrado variaciones entre el tipo y número de complicaciones en relación a la población en general, pudiendo afirmar que si la fractura es correctamente tratada evoluciona a la consolidación en un tiempo similar al necesario en una fractura superponible en la población general.

Para conocer el resultado final del tratamiento integrado se utilizaron unas escalas "ad hoc" que ya se describieron, y que establecían unos criterios de puntuación que permitían conocer el comportamiento de la fractura en nuestra población hemofílica, ya que valoraban parámetros como el dolor, la restauración de la función, el rango de movimientos, la deformidad residual y las alteraciones radiológicas. Así tenemos que tras la realización de un tratamiento integrado, sustitutivo y ortopédico, en nuestra serie se obtuvo unos resultados calificados como buenos en un 59,9% de los casos.

Así mismo, se pudo comprobar que el resultado final estaba en función de la etiología de la fractura y el momento de instauración del tratamiento sustitutivo, pero no dependía de la situación musculoesquelética previa ni de la gravedad del cuadro hematológico.

VI

CONCLUSIONES

1. La situación musculoesquelética previa del paciente hemofílico sintetizada en dos hechos, limitación articular y osteoporosis, secundarios a hemorragias repetidas, no produjo un aumento de la incidencia de la aparición de fracturas en relación con la población general.
2. La alteración hematológica manifestada por el grado de severidad de la hemofilia no influyó en una mayor incidencia de aparición de fracturas.
3. La mayoría de las fracturas en la población hemofílica de nuestra serie, fueron consecuencia de un traumatismo de alta energía. Sólo en casos particulares, puede considerarse en el hemofílico, la fractura como patológica.
4. La fractura más frecuente en nuestra serie fue la que asienta a nivel de la región supracondílea del fémur. Esto se debe a que la rodilla es la articulación habitualmente más afectada por las hemorragias repetidas que determinan la artropatía.
5. La instauración de una terapéutica sustitutiva precoz y la utilización correcta, en cantidad y duración, fue el objetivo

Inmediato a conseguir en el manejo de las fracturas en la población hemofílica. La corrección del defecto hemostático permitió la realización de un tratamiento ortopédico óptimo de la lesión traumática del esqueleto.

6. El tratamiento ortopédico de las fracturas en la población hemofílica, tanto conservador como quirúrgico, no debe de apartarse de los principios básicos de las técnicas traumatológicas habituales, siendo los criterios terapéuticos similares a los de la población general.
7. Si la fractura del paciente hemofílico es correctamente tratada, evoluciona a la consolidación sin diferencias con las de la población no afecta de coagulopatía.
8. La hemofilia por lo tanto, influye exclusivamente en la localización de la fractura, y sólo en algunos casos en la etiología de ella. El correcto tratamiento sustitutivo de la coagulopatía, que se debe instaurar precozmente y de forma sostenida, hace que el tratamiento y la evolución no difiera de la de los sujetos no hemofílicos.

VIII

BIBLIOGRAFIA

1. EYSTER ME. Centers and the team approach. En "Hemophilia in the child and the adult". Hilgartner MW (ed) Masson New York 1982; 85.
2. GILBERT MS. Comprehensive care in hemophilia. Team approach, Mt Sinai Med J 1977; 44:313.
3. ALONSO GOMEZ J. Los hemofílicos vivimos actualmente momentos de Intranquilidad. Tribuna Médica 1989; 1240:14.
4. HILGARTNER MW. Hemofilia en el niño y en el adulto. 2ª ed. Barcelona: Espax, 1985.
5. BONI M. Fracturas en los hemofílicos. En: Libro de resúmenes del Symposium Internacional sobre Hemofilia. Cádiz, 13-15 de diciembre, 1979; 92 (resumen 89-99).
6. FERNANDEZ-PALAZZI F. Lesiones musculoesqueléticas en hemofílicos. En: "Tratamiento ortopédico de las lesiones hemofílicas del aparato locomotor". Schattauer Verlag (ed) New York 1981; 95.
7. RUBIO FERNANDEZ I, MARQUES GASSOL F, VILA BAUCCELLS M. Tratamiento de las fracturas en los pacientes hemofílicos. En: Libro de resúmenes del Symposium Internacional sobre Hemofilia. Cádiz, 13-15 de diciembre, 1979; 201 (resumen 199-206).
8. FEIL E, BENTLEY G, RIZZA CR. Fracture management in patients with haemophilia. J Bone Joint Surg 1974; 56B:643-9.
9. BONI M, CECILIANI L. Le fracture negli emofilici. Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia 1976; 2:197.

10. OTTO J. An account of an hemorrhagic disposition existing in certain families. *Medical Repository* 1803; 6:1.
11. INGRAM GIC. History of hemophilia. *J Clin Pathol* 1976; 29:469.
12. ADDIS T. The pathogenesis of hereditary haemophilia. *J Pathol Bact* 1911; 15:427.
13. PATEK AS, TAYLOR FHL. Hemophilia. II. Some properties of a substance obtained from normal plasma effective in accelerating the coagulation of haemophilic blood. *J Clin Invest* 1937; 16:113.
14. PAVLOWSKY A. Contribution to the pathogenesis of haemophilia. *Blood* 1947; 2:185
15. BIGGS R, DOUGLAS AS, MACFARLANE RG. Christmas disease: a condition previously mistaken for haemophilia. *Br Med J* 1952; 2:1378.
16. AGGELER PM, WHITE SG, GLENDENING MB, PAGE EW. Plasma thromboplastin component (PTC) deficiency: a new disease resembling haemophilia. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 1952; 79:692.
17. ROSENTHAL RL, DRESKIN OH, ROSENTHAL N. New hemophilia-like disease caused by deficiency of a third plasma thromboplastin factor. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1953; 82:71.
18. ALEDORT LM. The disease. Hematologic considerations. Past and present. En "Diagnostic Imaging in Hemophilia". Petterson H y Gilbert, MS. (eds). Springer Verlag. Berlin. 1985:1.

19. BARTHELS M, SENS B, FREUND M. Haemostaseological management of hemophiliacs. En: "Orthopaedic problems in hemophilia". Döhring S y Schulitz KP (Eds). W. Zuckschwerdt verlag. Munich 1986:63.
20. GRAHAM JB. Genotype assignment (carrier detection) in the hemophilia. En "Clinics in hematology". Rizza ChR. (ed). WB Saunder. Londres 1979; 8:115.
21. GARCIA BUSTOS J, ORTEGA F, PARDO A, NAVARRO JL, MAGALLON M, MARTIN VILLAR J. Clínica y herencia de la hemofilia. Resúmenes de la XVI Reunión de la Asociación Española de Hematología. Barcelona 1973; 38.
22. MARTIN VILLAR J, ORTEGA F, MAGALLON M. Introducción a la mesa redonda sobre "Clínica y Terapéutica de la Hemofilia". Sangre 1979; 24:906-910.
23. LARSSON SA, NILSSON IM. Demography. En "Diagnostic Imaging in Hemophilia". Petterson H, Gilbert MS. (eds). Springer Verlag. Berlín, 1985:8.
24. NHLI (1972) : Citado por Biggs, 1977 (cita número 15).
25. RIZZA Ch R, SPOONER RJD. Treatment of hemophilia and related disorders in Britain and Northern Ireland during 1976-80: Report on Behalf of the directors of hemophilic centres in the United Kingdom. Br Med J 1983; 286:929.
26. KÖLLER F. The present situation on home care for hemophiliacs in Switzerland. Proceedings 3rd International Symposium on Hemophilia Treatment. Tokyo. 1982; 187.

27. LARSSON SA. Hemophilia in Sweden. Studies on demography of hemophilia and surgery in hemophilia and Von Willebrand's disease. Acta Med Scand 1984; Suppl 684.
28. IKKALA E, HELSKE T, MYLLYLÄ G, NEVANLINNA HR., PITKÄSEN P, RASI V. Changes in life expectancy of patients with severe hemophilia A in Finland in 1930-1979. Br J Haematol 1982; 52:7.
29. RICKARD KA. Hemophilia in Australia. Thromb Haemost 1976; 35:566.
30. VELTKAMP JJ, SCHRIJVER G, WILLEUMIER W, Van de PUTTE B, Van DUJD H. Hemophilia in Netherlands. Results of a survey of the medical, genetic and social situation of the Dutch hemophiliacs. Acta Med Scand 1974; suppl 572.
31. MANT JJ. Congenital coagulation disorders in northern Alberta and surrounding areas of Canada. Clin Invest Med 1980; 3:213.
32. HEGERY H, HJORT PF, EVENSEN SA; Helseøkonomisk analyse av blødersykdommen i Norge. Tidsskr Nor Lægeforen 1980; 100:948. Citado por LARSSON, 1985 (cita número 23)
33. LECHNER K, FASCHING I, NIESSNER H, NOWOTNY C. Current situation of home care in Austria. Proceedings 3rd International Symposium on Hemophilia Treatment. Tokyo 1982; 205.
34. BRANDT NJ. Organisation of forebyggelse of behanding. Ugeskr Laeger 1979; 141:1300. Citado por LARSSON, 1985 (cita número 23).
35. MASURE R. International Forum: Can a national all voluntary blood transfusion service by adequate blood component therapy cover actual and future needs of AHF?. Vox Sang 1976; 31:309.

36. EYSTERY ME, LEWIS JH, SHAPIR SS, GILL F, KAJANI M, PRAGER D. The Pennsylvania hemophilic program 1973-1978. *Am J Hematol* 1980; 9:277.
37. ALLAIN JP. Management of hemophilia in France. *Thromb Haemost* 1976; 35:553.
38. HEWITT D, MILNER J. Prevalence of hemophilia in Ontario 1966. *Canad Med Ass J* 1970; 102:174.
39. MAMDALAKI T. Management of hemophilia in Greece. *Thromb Haemost* 1976; 35:522.
40. BRACKMANN HH, HOFMANN P, ETZEL F, EGLI H. Home care of hemophilia in West Germany. *Thromb Haemost* 1976; 35:544.
41. FUKUI H. Statistical approach to incidence of hemophilia in Japan. *Proceedings 3rd International Symposium on hemophilia treatment*. Tokyo, 1982; 31.
42. MANNUCCI PM, RUGGERI ZM. Hemophilia care in Italy. *Thromb Haemost* 1976; 35:531.
43. MARTIN VILLAR J, ORTEGA F, MAGALLON M. Management of hemophilia in Spain. *Thromb Haemost* 1976; 35:537.
44. LOWE GD, FORBES CHD. Laboratory diagnosis of congenital coagulation defects. En: "Clinicals in Hematology", ChR Rizza. (Ed). Saunders, Londres 1979; 8:79-94.
45. SAEZ A. Diagnóstico en Hemofilia. En: Libro de resúmenes del I Congreso Iberoamericano sobre Hemofilia. Murcia, 22-25 junio, 1993; 10-15

46. MAGALLON M, MARTIN VILLAR J, ORTEGA F, GAGO J. Autotratamiento en hemofilia. *Sangre* 1974; 24:297.
47. GÖBEL U. Hemophilia A and B. Treatment on demand. En: "Orthopedic problems in hemophilia". Döhring S, Schulitz KP Eds. W zuckschwerdt verlag. Munich 1986; 109.
48. HOFMANN P. Joint preserving in hemophilic arthropathy. En: "Biology of the articular cartilage in health and disease". Gastpar H (ed). FK Schattauer verlag. Stuttgart. 1980; 393.
49. MARTIN VILLAR J. Nuestras experiencias en 10 años en hemofilia. Procedimientos de las II Jornadas de Hemofilia de "La Paz". Ed Comité Organizador. Madrid 1977; 73.
50. ARNOLD WD, HILGARTNER MW. Hemophilic arthropaty. Current concepts of pathogenesis and management. *J Bone Joint Surg* 1977; 59A:287.
51. DUTHIE RB, MATTHEWS JM, RIZZA Chr, STEEL WM. Acute hemarthrosis. En: "The management of musculo-sekeletal problems in hemophilia". Duthie RB (ed). Blackwell. Oxford. 1972;29.
52. HOUGHTON GR, DUTHIE RB. Orthopedic problems in hemophilia. *Clin Orthop* 1979; 138:197.
53. NAVARRO JL, ORTEGA F, YAGUAS JJ, MARTIN VILLAR J. Síndromes hemofílicos. *Sangre* 1972; 17:67.
54. LARSSON SA, NILSSON IM, BLÖMBACK M. Current status of Swedish hemophiliacs. *Acta Med Scand* 1982; 212:195.

55. RIZZA CHR, MATTHEWS JM. Management of the hemophilic child. Arch Dis Chil 1972; 47:451.
56. ABILGAARD ChF. Current concepts in the management of hemophilia. Sem Hemat 1975; 12:223.
57. MARTIN VILLAR J, ORTEGA F, MARTIN D, VAZQUEZ J, NAVARRO JL. Preparación y empleo de los concentrados de factor VIII en hemofilia. Sangre 1969; 14: 57-64.
58. POOL JG, HORSGOLD EJ, PAPPENHAGEN AH. High potency antihemophilic factor concentrate prepared from cryoglobulin precipitate nature 1964; 203:312.
59. BIGGS R. Plasma concentrations of factor VIII and factor IX and treatment of patients who do not have antibodies against these factors. En "The treatment of hemophilia A and B and Von Willebrand disease". Biggs R (Ed). Blackwell. Oxford 1978; 110.
60. HEIM M, MARTINOWITZ U, HOROSZOWSKI H. Chronic post hemorrhagic arthritis. Conservative treatment. En: "Orthopedic problems in hemophilia". Döhring S y Schulitz KP. W zuckschwerdt verlag. Munich 1986; 93.
61. ATKINS RM, HENDERSON MA, DUTHIE RB. Joint contractures in the hemophiliacs. Clin Orthop 1987; 219:97.
62. BROTON M, HARRISON J, ABILGAARD CF. Early treatment of hemophilic hemarthrosis with minimal dose of new factor VIII concentrates. J Pediatr 1974; 85:245.

63. MAGALLON MARTINEZ M. Tratamiento de la artropatía hemofílica. Evaluación de 77 sinoviortesis versus tratamiento sustitutivo continuado. Experiencia de 10 años. Tesis doctoral. Universidad Autónoma Madrid 1985.
64. HILGARTNER MW. Managing the child with hemophilia. *Pediat Ann* 1979; 8:68-84.
65. HARRIS RI, STUART J. Low dose factor VIII in adults with hemophilic arthropathy. *Lancet* 1979; 1:93-94.
66. STIRLING ML, PRESCOTT RJ. Minimum effective dose of intermediate factor VIII concentrates in hemophiliacs on home therapy. *Lancet* 1979; 1:813.
67. ALLAIN JP. Dose requirement for replacement therapy in hemophilia A. *Thromb Haem* 1979; 42:825.
68. ARONSTAM A, WASSEF M, HAMAD Z, McLELLAN DS. The effect of bleeding patterns on the response of haemophilic hemarthroses to different doses of factor VIII. *Clin Lab H* 1981; 3:107-112.
69. VON VOSS H, GESERICK C, UNTIEDT H, GÖBEL U. The role of vasopresin and its analogues in haemostasis, brain and pituitary peptides. *Ferring, Symp Munich* 1979; 138.
70. BRUSTER H, KUNT BME. Cryoprecipitate treatment in hemophiliacs. Single donor technique in factor VIII therapy. "Orthopaedic problems in hemophilia". Döhring S. Schulitz KP (eds). W zuckschwerdt verlag. Munich 1986; 75.
71. CUESTA B, SOLANA JM, ROCHA E. Resultados de un programa multicéntrico de terapéutica profiláctica en hemofilia A y B.

Sangre 1978; 23:780.

72. HIRSCHMANN RJ, ITOOTIZ SB, SHULMAN NR. Prophylactic treatment of factor VIII deficiency. Blood 1970; 36:189.
73. KASPER CK, DIETRICH SL, RAPPAPORT SI. Hemophilia prophylaxis with factor VIII concentrates. Arch In Med 1970; 125:1004.
74. SHANBROM E, THELIN GM. Experimental prophylaxis of severe hemophilia with factor VIII concentrate. J Am Med A 1969; 208:1853.
75. VAN CREVELD S. Prophylaxis of joint hemorrhages in hemophilia. Act Haemat 1971; 41:120.
76. BRACKMANN HH, HOFMANN P, EGLI H. Current management of hemophilia, including self treatment. En: "Proceedings of 1st International Symposium on Hemophilia Treatment". Ed Board 1st ISHT. Japón 1981; 1.
77. MAGALLON M, JOVER S, CABARCOS C, ORTEGA F, MARTIN VILLAR J. Nuestra experiencia con el tratamiento continuado en niños hemofílicos. En: Libro de resúmenes del XIX Congreso Internacional de la World Federation of Hemophilia. San José de Costa Rica. Julio de 1981; 70.
78. PETTERSON H, NILSSON IM, HEDNER U, NOREHN K, AHLBERG A. Radiological evaluation of prophylaxis in severe hemophilia. Acta Pediatr Scand 1981; 70:565.
79. ALEDORT LM. Definition of comprehensive care. En "Proceedings of II International Symposium on Hemophilia Treatment". ED Board 2nd ISHT. Tokyo 1981; 1.

80. BRITTEN AFH. Hemophilic centers. J Am Med A 1979; 241:2062.
81. HEIJNEN L. Physiotherapy and rehabilitation. En: "Orthopedic problems in hemophilia". Döhring S y Schultz KP (ed). W zuckschwerdt verlag. Munich 1986; 194.
82. BARON C. Physical therapy: A means of promoting healthy lifestyles. Canad Hemophilia Foundation 1980; 1.
83. BOONE DC. Common musculo-skeletal problems and their management. En: "Comprehensive management of hemophilia". Boone DC (ed). FA Davis. Philadelphia 1976; 53.
84. DUTHIE RB, MATTHEWS J, RIZZA Chr, STEEL W. The management of patients with hemophilia and Christmas disease and the principles of replacement therapy. En: "The management of musculo-skeletal problems in hemophilia". Blackwell. Oxford 1972; 21.
85. HOFMANN P, MENGE M, BRACKMANN HH. Reconstructive surgery in the lower limb in hemophiliacs. Israel J Med Sci 1977; 13:988.
86. JORDAN HH. Hemophilic arthropaties. Thomas Springfield 1958; III.
87. RISSE JC, MENKES C, ALLAIN JP, WITUOET J. Synoviorthesis in the treatment of chronic hemophilic arthropathy a preliminary report. Proceedings VIII Congr WFH, Teheran, Excerpta Medica, Amsterdam 1971; 216.
88. ALEDORT LM. Home care in the United States. En: "Proceedings of II Int Symp on Hemophilia Treatment". Ed Board 2nd ISHT. Tokyo, Japón 1981; 59.

89. HILGARTNER MW. Home care for hemophilia. Current state of the art. Scand J Hemat 1977; 58:5-30.
90. MARTIN VILLAR J, ORTEGA F, MAGALLON M, GAGO J, JOVER S, ARRANZ P. Current situation in Spain. En: "Proceedings II Int Symp on Hemophilia Treatment". Ed Board 2nd ISHT. Tokyo, Japón 1981; 73.
91. RIZZA Chr, SPOONER RJD. Home treatment of hemophilia and Christmas disease. Five years experience. Br J Haem 1977; 37:53.
92. ALLAIN JP. Treatment of hemophilia at home. Nouv RF Hemat 1977; 18:677.
93. ORTEGA F, MARTIN VILLAR J, MAGALLON M. Epidemiología, Inmunología y métodos de detección de inhibidores en hemofilia. Sangre 1978; 23:688.
94. LUBAHN BC, REISNER HM, WARE J, STAFFORD DW. An epitope of F VIII reactive with human hemophilic inhibitor. En: Libro de resúmenes del XVIII International Congress of the World Federation of Hemophilia. Madrid, España. Junio de 1988; 1.
95. GAGO J, MAGALLON M, ORTEGA F, JOVER S, MARTIN VILLAR J. Enfermos hemofílicos con inhibidores. Métodos de estudio y clasificación. Resúmenes de la XXI Reunión de la Asociación Española de Hematología. Pamplona, España 1978; 8.
96. BRINKHOUS KM, HEDNER U, GARRIS JB, ET AL. Effect of recombinant factor VIIa on the hemostatic defect in dogs with hemophilia, hemophilia B, and von Willebrand disease. Proc Natl Acad Sci USA 1989; 86:1382.

97. HEDNER U, NILSSON IM. Induced tolerance in hemophilia patients with antibodies against IX:C. *Acta Med Scand* 1983; 214:191.
98. BATLLE J. Inhibidores en hemofilia A. Epidemiología. En: Libro de resúmenes del I Congreso Iberoamericano de sobre hemofilia. Murcia 22-25 de junio, 1993; 32 (resumen 32-35).
99. HEDNER U, FELDSTEDT M, GLAZER S. Recombinant FVIII in hemophilia treatment. In Lusher JM, Kessler CM (eds): Hemophilia and von Willebrand's Disease in the 1990s. Proceedings of the XIX Congress of the World Federation of Hemophilia, Washington DC 1991; 283-292.
100. KERNOFF PP. Hepatitis and factor VIII concentrates. *Semin Hematol* 1988; 25:8.
101. MACALLON M. Aspectos fisicoquímicos, inmunológicos y epidemiológicos del antígeno asociado a la hepatitis. *Sangre* 1972; 17:1-24.
102. WHITE GC, ZEITLER KD, LESESNE HR, MCMILLAN CW, WARREN MS, ROBERTS HR. Chronic hepatitis in patients with hemophilia A: Histologic studies in patients with intermitently abnormal liver function tests. *Blood* 1982; 60:1259.
103. MEYER WH, LEVIN J, NESS PM, BEL WR, DOUGLAS KH, CAMARGO EE, ZINKHAM WH. Abnormalities of the spleen and liver in patients with hemophilia. *Am J Hemat* 1983; 14:236.
104. SCHIMPF KL, ZIMMERMANN K, BLEYL U, DUNHERT S. Liver biopsy findings in haemophilia. En: "Haemophilia" U. Seligson. Ed. Castle House pub Londres 1981; 156.

105. BIANCHI L, DESMET VJ, POPPER H, et al. Histologic patterns of liver disease in hemophiliacs with special reference to morphologic characteristics of non-A, non-B hepatitis. *Semin Liver Dis* 1987; 7:203.
106. CEDERBAUM AI, LEVINE PH. Liver disease in treated hemophiliacs. En: "Hemophilia in the child and the adult" MW Hilgartner. (Ed) Masson, Nueva York 1982; 133-139.
107. HOLLINGER FB, DOLANA G, THOMAS W, GYORKEY F. Reduction in risk of hepatitis transmission by heat treatment of a human factor VIII concentrate. *J Infec Dis* 1984; 150:250.
108. QUINTANA MOLINA M. Epidemiología de las hepatitis víricas en hemofilia. En: Libro de resúmenes del I Congreso Iberoamericano sobre hemofilia. Murcia. 22-25 de junio, 1993; 47 (resumen 46-48).
109. KERNOFF PP. Hepatitis and factor VIII concentrates. *Semin Hematol* 1988; 25:8.
110. ALTER HJ. The hepatitis C virus in current perspective. *Ann Intern Med* 1991; 115:644.
111. EYSTER M, ALTER HJ, ALEDORT LM, et al. Heterosexual co-transmission of hepatitis C and HIV. *Ann Intern Med* 1991; 115:764.
112. BRETTLER DB, ALTHERR HJ, DIENSTAG JL, et al. Prevalence of hepatitis C in a cohort of hemophilic patients. *Blood* 1990; 76:254.
113. TEZANOS M. Impacto de la hepatitis C en la población hemofílica. En: Libro de resúmenes del I Congreso Iberoamericano sobre hemofilia. Murcia 22-25 de junio, 1993; 44 (resumen 44-45).

114. VINUESA J, PRIETO J, DIGON M, MONEDERO F, ELORZA F, RODRIGUEZ JM. Evolución y tratamiento de la hepatitis C en hemofilia. En: Libro de resúmenes del I Congreso Iberoamericano sobre hemofilia. Murcia 22-25 de junio, 1993; 49 (resumen 48-49).
115. MANUCCI PM, SCHIMF K, BRETTLER DR, et al. Low risk for hepatitis C in hemophiliacs given a high purity pasteurized factor VIII concentrate. *Ann Intern Med* 1990; 113:27.
116. SCHRAMM W, ROCCENDORFER M, ROMMEL F. Prevalence of antibodies to hepatitis C in hemophiliacs. *Blood* 1989; 59:390.
117. CENTERS OF DISEASE CONTROL. Update: Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) in persons with hemophilia. *Morb Mort Weekly Rep* 1984; 33:589.
118. GILL JC, MANITOVEJE, ANDERSON PR. HTLV serology in hemophiliacs: Relationship with immunologic abnormalities. *J Pediatr* 1986; 108:511.
119. ALTISENT A. Tratamiento del VIH en pacientes hemofílicos. En: Libro de resúmenes del I Congreso Iberoamericano sobre hemofilia. Murcia 22-25 de junio, 1993; 43 (resumen 42-43).
120. BRETTLER DB. AIDS and hemophilia in the United States. En: Program and abstracts of the XVIII International Congress of the World Federation of Hemophilia. Madrid 1988; 3.
121. GARCIA TALAVERA J. Hemato-inmunología de la infección por VIH en pacientes hemofílicos. En: Libro de resúmenes del I Congreso Iberoamericano sobre hemofilia. Murcia 22-25 de junio, 1993; 40 (resumen 40-42).

122. MASUR H, OGNIBENE FP, YARCHOAN R. CD4 counts as predictors of opportunistic pneumonías in HIV infection. *Ann Intern Med* 1989; 111:223.
123. ASTRUP T, SJOLIN. Thromboplastic and fibrinolytic activity of human synovial membrane and fibrous capsular tissue. *Proceedings of the Society for experimental biology and Medicine*, 1958; 97:852
124. STORTI E, PIOVELLA F, CASTELLO A, ASCARI E. On the pathology and haemophilic joints. *Path Europ* 1974; 9:199.
125. STORTI E. Concepto médico-ortopédico de los hemartros y artropatías en la hemofilia. En: Libro de resúmenes del Symposium Internacional sobre hemofilia. Cádiz 13-15 de diciembre, 1979; 37 (resumen 36-49).
126. DE PALMA AF. Hemophilic arthropathy. *Clin Orth Op* 1967; 52:39.
127. STEIN M. The pathogenesis of chronic hemophilic arthropathy, *J Bone Joint Surg* 1981; 63B:123.
128. RODRIGUEZ MERCHAN EC, MAGALLON M, MANZO F, MARTIN-VILLAR J. Septic arthritis in haemophiliacs an infection with human immunodeficiency virus (HIV). Four new cases and review of the literature. *Int Orthop* 1992; 16:302-306.
129. BONI M. Hematomas intramusculares en la hemofilia. En: Libro de resúmenes del Symposium Internacional sobre hemofilia. Cádiz 13-15 de diciembre, 1979; 52 (resumen 51-56).
130. CECILIANI L, CHERUBINO P, GAMBA G, GRIGNANI G, MOLINARI E. Gli ematomi muscolari nell'emofilico e possibilità di trattamento

mediante puntura evacuativa e/o svuotamento chirurgico precoce. Min Ort 1975; 26:1-8.

131. DIETRICH SL. Rehabilitation and non surgical management of musculoskeletal problems. Conference of Hemophilia: recent advances in biochemistry, physiology, therapy. Nueva York, enero 1974.
132. ARONSTAM A, RAINSFAD SG, PAINTER MJ. Patterns of bleeding in adolescents with severe hemophilia A. Br Med J 1979; 1:467.
133. ARNOLD WD. Hemophilic arthropathy. Current concepts of pathogenesis and management. J Bone Joint Surg 1977; 59A:127
134. Van CREVELD S, HODGEMAEKER PJ, KINGMA MJ, WAGENVOORT CA. Degeneration of joints in hemophiliacs under treatment by modern methods. J Bone Joint Surg 1971; 53B:296.
135. STORTI E, TRALDI A, TOSATTI E, DAVOLI PG. Synovectomy. A new approach to hemophilic arthropathy. Acta Hemat 1969, 41:193.
136. TARMAY TJ, STEVENSON MM, ZIMMERMAN B. Surgery in hemophilic patients. Arch Surg 1966; 93:271.
137. KEY FA. Hemophilic arthritis. Ann Sug 1932; 95:198.
138. SOEUR R. The synovial membrane of the knee in pathological conditions. J Bone Joint Surg 1949; 31A: 317.
139. WOLF CR, MANKIN HJ. The effect of experimental hemarthrosis on articular cartilage. J Bone Joint Surg 1965; 47A:1203.
140. YOUNG JM, HUDACECK AG. Experimental production of pigmented villonodular synovitis in dogs. Am J Pathol 1954; 30:779.

141. HOAGLUND FT. Experimental haemarthrosis, the response of canine knees to injections of autologous blood. *J Bone Joint Surg* 1967; 49A:285.
142. PUHL W. Hemarthrosis. En "Biology of the articular cartilage in health and disease". Gastpar h (ed) FK Schattauer Verlag, Stuttgart 1980; 399.
143. MAGALLON M, MARTIN VILLAR J, ARRANZ P, ORTEGA F, CALINDO E, CABARCOS C. Sinovitis crónica hipertrófica sintomática tratada con terapéutica sustitutiva continuada. Procedimientos de la III Jornada de Hemofilia de "La Paz". Ed Travenol. Valencia 1983; 66.
144. AZORIN L, MARQUES F, GOMAR F. Morphology of hemophilic joints. En "Orthopedic problems in hemophilia". Dörhring s y Schulzt KP (eds). W Zuckschwerdt Verlag, Munich 1986; 12.
145. PETTERSON H, GILBERT MS. Hemophilic arthropaty. En "Diagnostic Imaging in hemophilia" Petterson H y Gilbert MS (eds). Springer Verlag 1985; 24.
146. STORTI E, MAGRINI K, CASTELLO A, PANDOLFI M, ASCARI E. The histochemistry of fibrinolysis in hemophilic synovial membranes. *Acta Hematol (Basel)* 1973; 49:142.
147. HILGARTNER MW. Immune complex disease in hemophilia. En "Unresolved problems in hemophilia". Forbes CD (ed) MTP Press LTD Lancaster 1982; 143.
148. DUTHIE RB, STEIN H. Ultrastructural changes in microprobe analysis of hemophilic joint tissues. *J Bone Joint Surg* 1977; 59B:118.

149. ANDES WA, EDMUNDS JD, WALKER PD, WULFF KM. Hemophilic arthropathy. An immunological study of the synovium. Clin Res 1982; 30:846.
150. MAINARDI CL, LEVINE PH, WERB Z, HARRIS EC. Proliferative synovitis in hemophilia. Biochemical and morphological observations. Arthr Rheum 1978; 21:137.
151. STORTI E, ASCARI I, GAMBA G. Long term evaluation of knee synovectomy. En "Tratamiento ortopédico de las lesiones del aparato locomotor". Palazzi (ed) Schattauer Verlag Stuttgart 1981; 221.
152. GRIFFIN JP, D'ARCHPF. Adverse drug reactions. 2nd. Ed John Wright and Sons. Bristol 1979; 120.
153. SOTRI E, MAGRINI U, ASCAR E. Synovial fibrinolysis and haemophilic haemarthrosis. Brit Med J 1971; 4:812.
154. PANDOLFI M, AHLBERG A, TRADI A, NILSSON IM. Fibrinolytic activity of human synovial membranes in health and hemophilia. Scand J Haemat 1972; 9:572.
155. ROBINSON HJ Jr, GRANADA JL. Prostaglandins in synovial inflammatory disease. Surg Forum 1974; 25:476.
156. GHADIALLY FN, ROY S. Histochemistry of synovium in experimental haemarthrosis en the rabbit. Ann Rheum Dis 1967; 26:117.
157. HOUYGH AJ, BANFIELD WG, SOKILOFF L. Cartilage in hemophilic arthropathy. Ultrastructural and microanalytical studies. Arch Patol Lab Med 1976; 100:91.

158. MORFINI M, SISTEMI S, BERNABEI I, LOCCHI F, ROSSI P, FERRINI M, LAGNAIOLO M, BRONCOMPAGNI L. Radio-Iron uptake in hemophilic joints by ⁵⁹Fe Red cells radioactivity surfaces counting. *Thromb Haemost* 1977; 38:351.
159. SCHUMPE G. Biomechanic aspects of the hemophilic arthropathy. En: *Orthopedics problems in Hemophilia*. Döhring S y Schultz KP (eds). W zuckschwerdt verlag. Munich 1986; 24.
160. DE ANDRADE FR, GRANT C, DIXON AS. Joint distension and reflex muscle inhibition in the knee. *J Bone Joint Surg* 1965; 47A:313.
161. RÖSSLER H. Hemarthrosis in hemophilia. En *Biology of the articular cartilage in health and disease*. Gastpar H (ed). FK Schattauer Verlag. Stuttgart 1980; 381.
162. BATTISTELLA LR, SOBRINHO JBR. Electromyography in hemophilic patiens. En *Orthopaedic problems in hemophilia*. Döhring S. y Schultz Kp (eds), A Auckschwerdt verlar. Munich 1986; 50.
163. FICK R. *Anatomie und Mechanik der Gelenke*. Fischer, Jena 1911.
164. ACKROYD CD. The locked Patella. An unusual complication of haemophilia, *J Bone Joint Surg* 1976; 58B:115.
165. SCHWARZ E. Hemophilic pseudotumor of the Ilium. *Radiology* 1960; 75:795.
166. RODRIGUEZ MERCHAN EC. The hemophilic pseuotumor. *Int Orthop* (en prensa).
167. MAGALLON M, MONTEGUDO J, ALTISENT C, IBAÑEZ A, RODRIGUEZ-PEREZ A, RIBA J, MARTIN-VILLAR J. Hemophilic pseudotumor: multicenter experience over 25 years period. *An J Hematol* 1994,

45:103-108.

168. FERNANDEZ DE VALDERRAMA JA, MATTHEWS JM. The haemophilic pseudotumour or haemophilic subperiosteal haematoma. *J Bone Joint Surg* 1965; 47B:256.
169. FERREIRA F. Pseudotumores hemofilicos. Estudio clinico e radiológico em baseado 9 casos. Disertassao. Univ S. Paulo 1978.
170. PIETROGRANDE V, DIOGUARDI N, MANNUCCI PM. Short term evaluation of synovectomy in hemophiliac. *Br Med J* 1972; 2:378.
171. BIGGS R. Thirty years of haemophilia treatment in Oxford. *Br J Haem* 1967; 13:452.
172. FLATMARK AL. Fracture union in the presence of delayed blood coagulation. *Acta Chir Scand* 1964; 334 supp.
173. HARRISON JF. Haemophilic pseudotumor after fractures femur. *Br Med J* 1964; 1:554.
174. MONTICELLI G, BONI M. Il callo osseo normale e patologico. Fisiopatologia e Patologia del callo osseo. Relazione al XL Congresso Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia. Roma, 27-28 ottobre 1995.
175. SIMONINI D. Evoluzione del callo di frattura nell'emofilico. Atti Società Emiliana, Romagnola, Triveneta di Ortopedia e Traumatologia, 1966, XI, 233.
176. JORDAN JJ. Haemophilic Arthropaties. Charles C Thomas, Springfield, Illinois 1958.
177. IKKALA E. Haemophilia. *Scand J Clin Lab Invest* 1960; 12 supp:46.

178. ABREU A. Tratamiento ortopédico de urgencia no hemofílico. En: "Tratamiento ortopédico de las lesiones hemofílicas del aparato locomotor". Schattauer Verlag (ed), New York 1981; 105.
179. ABREU A, ELSADE S, SEELIG M. Tratamiento ortopédico do hemofílico. Pesq Med, Porto Alegre 1973; 9:165.
180. AHLBERG A. Haemophilia in Sweden. Incidence, treatment and prophylaxis of arthropaty and other musculo-skeletal manifestations of Haemophilia A and B. Acta Orthop Scand 1965; 77 suppl.
181. NILLSON IMM, BLOMBACH B. Von Willebrand's disease in Sweden. Acta Med Scand 1959; 164:263.
182. TRUETA J. The orthopedic management of patients with haemophilia and Christmas disease. Biggs R, MacFarlane RG, (eds) Treatment of haemophilia and other coagulation disorders. Ed Blackwell. Oxford 1966, 279-324.
183. GUSTILO R. Manual de clasificación de las fracturas. Mosby-Year Books. Madrid 1991.
184. LOPEZ-DURAN L. Fracturas: Etiología y mecanismo general. Callo de fractura. En: Patología quirúrgica. Vol 1. LOPEZ-DURAN L. Luzan SA, Madrid 1987; 31-44.